

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis del impacto del tratamiento neoadyuvante con metotrexato  
intralesional en el carcinoma epidermoide cutáneo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Marta Bergón Sendín**

DIRECTORES

Ricardo Suárez Fernández

Jesús Millán Núñez- Cortés

Madrid 2020

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO  
NEOADYUVANTE CON METOTREXATO INTRALESIONAL  
EN EL CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO**

**TESIS DOCTORAL**  
**MARTA BERGÓN SENDÍN**

**MADRID, 2020**

# **ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON METOTREXATO INTRALESIONAL EN EL CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO**



**TESIS DOCTORAL**

**MARTA BERGÓN SENDÍN**

**MADRID, 2020**

**Tesis Doctoral realizada bajo la dirección de Ricardo Suárez Fernández y Jesús Millán Núñez-Cortés en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de Doctor presentada por D<sup>a</sup> Marta Bergón Sendín.**

***A mis padres***

***A mi hermana***

***A Alfredo, Diego y David***

***Vuestra luz ahuyenta mis sombras***

# AGRADECIMIENTOS

---

A Ricardo Suárez, por darme la oportunidad para desarrollar mi profesión y situarme en el punto de partida de este trabajo.

A Jesús Millán, por su colaboración y su gran labor docente.

A Jesús Díez, por su inestimable ayuda en el estudio estadístico y su gran implicación en el análisis de los resultados.

A María de la Cruz, que me ha guiado en la burocracia de la investigación haciendo posible lo que parecía imposible.

A Ana Pulido, por su amistad y apoyo incondicionales y porque es una continua inspiración para ser mejor profesional y mejor persona.

A Lucía Barchino, que ha hecho este camino a mi lado y me ha animado a seguir adelante a pesar del cansancio.

A mis residentes, que tanto me han apoyado y de los que estoy tan orgullosa.

A los miembros del Servicio de Dermatología del Hospital Gregorio Marañón, porque es un privilegio pertenecer a este equipo.

A los pacientes del estudio, por su desinteresada e imprescindible colaboración.

Y a Alfredo, mi compañero de vida, porque siempre está a mi lado para darme los mejores consejos.

# ABREVIATURAS

---

MTX-il: metotrexato intralesional  
CEC: carcinoma epidermoide cutáneo  
CBC: carcinoma basocelular  
CCNM: cáncer cutáneo no melanoma  
MM: melanoma  
CDKN2A: inhibidor-kinasa ciclina-dependiente 2A  
VPH: virus papiloma humano  
ADN: ácido desoxirribonucéico  
QA: queratosis actínica  
CEis: carcinoma epidermoide in situ  
KA: queratoacantoma  
CECAR: carcinoma epidermoide de alto riesgo  
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*  
AJCC: *American Joint Committee on Cancer*  
BWH: *Brigham and Women Hospital*  
UICC: *Union for International Cancer Control*  
EGFR: factor de crecimiento epidérmico  
PD-1: proteína de muerte celular 1  
FDA: *Food and Drug Administration*  
ERC: enfermedad renal crónica  
FG: tasa de filtración glomerular  
HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
DMc: diámetro mayor clínico  
dmc: diámetro menor clínico  
DMe: diámetro mayor ecográfico  
dme: diámetro menor ecográfico  
DV: diámetro vertical ecográfico  
ENV: escala numérica verbal  
GGT: gamma glutamil transpeptidasa  
FA: fosfatasa alcalina  
GPT: alanino aminotransferasa  
GOT: aspartato aminotransferasa

# ÍNDICE DE TABLAS

---

**Tabla 1.** Categoría T para el CEC (AJCC 8th edition)

**Tabla 2.** Categoría N para el CEC (AJCC 8th edition)

**Tabla 3.** Categoría M para el CEC (AJCC 8th edition)

**Tabla 4.** Estadificación TNM para el CEC (AJCC 8th edition)

**Tabla 5.** Estadificación para el CEC del BWH

**Tabla 6.** Clasificación de la ERC

**Tabla 7.** Características basales de ambas cohortes

**Tabla 8.** Modificación de las dimensiones tumorales desde la inclusión en el estudio hasta el tratamiento quirúrgico definitivo

**Tabla 9.** Tipo de reconstrucción quirúrgica según localización

**Tabla 10.** Pacientes respondedores frente a pacientes no respondedores: variables cualitativas

**Tabla 11.** Pacientes respondedores frente a pacientes no respondedores: variables cuantitativas

**Tabla 12.** Correlación entre tamaño, dosis y respuesta terapéutica

**Tabla 13.** Comparación entre medidas clínicas y ecográficas

**Tabla 14.** Correlación entre medidas ecográficas e histológicas

**Tabla 15.** Comparación de estudio histológico entre ambas cohortes

**Tabla 16.** Comparación de costes entre ambas cohortes



# ÍNDICE DE FIGURAS

---

**Figura 1.** *Diseño temporal del estudio*

**Figura 2.** *Diagrama de flujo del estudio*

**Figura 3.** *Modificación superficie tumoral (cm<sup>2</sup>) en casos y controles*

**Figura 4.** *Modificación de la superficie tumoral en cohorte de controles*

**Figura 5.** *Evolución clínica tras infiltración de MTX-il*

**Figura 6.** *Resolución clínica e histológica tras MTX-il*

**Figura 7.** *Persistencia clínica con resolución histológica tras MTX-il*

**Figura 8.** *Evolución clínica tras tratamiento con MTX-il en paciente no respondedor*

**Figura 9.** *Correlación entre respuesta terapéutica y dosis por unidad de superficie tumoral*

**Figura 10.** *Dosis por unidad de superficie tumoral en localización en labio frente a otras localizaciones*

**Figura 11.** *Medición ecográfica del espesor tumoral (DV)*

**Figura 12.** *Estudio clínico y ecográfico antes y después de tratamiento con MTX-il*

**Figura 13.** *Correlación entre medidas espesor tumoral (ecográficas / histológicas)*

**Figura 14.** *Correlación entre medidas espesor tumoral (ecográficas / histológicas): gráfico de dispersión*

**Figura 15.** *Cambios histológicos asociados al tratamiento con MTX-il*

**Figura 16.** *Respuesta parcial tras tratamiento con MTX-il*

**Figura 17.** *Respuesta completa tras tratamiento con MTX-il*

**Figura 18.** *CEC de labio tras tratamiento con MTX-il*

**Figura 19.** *Infiltrado inflamatorio asociado a tratamiento con MTX-il*

**Figura 20.** *Necrosis focal asociada a tratamiento con MTX-il*

**Figura 21.** *Cicatrización tras tratamiento con MTX-il*

# ÍNDICE

---

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Resumen en español.....	1
1.2 Resumen en inglés.....	4
 <b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	 <b>8</b>
2.1 Epidemiología.....	8
2.2 Bases moleculares.....	9
2.3 Factores de riesgo.....	10
2.4 Presentación clínica.....	12
2.5 Anatomía patológica.....	13
2.6 Factores de mal pronóstico.....	15
2.7 Estadificación.....	18
2.8 Enfoque terapéutico.....	20
2.9 Terapia intralesional en carcinoma epidermoide cutáneo.....	24
2.10 Metotrexato.....	26
 <b>3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....</b>	 <b>31</b>
 <b>4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	 <b>33</b>
4.1 Hipótesis.....	33
4.2 Objetivos.....	33
 <b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	 <b>34</b>
5.1 Centro del estudio.....	34
5.2 Periodo del estudio.....	34
5.3 Diseño del estudio.....	34
5.3.1 Definición de los grupos de estudio.....	35
5.3.2 Selección de la población de estudio.....	36
5.3.2.1 Criterios de inclusión.....	36
5.3.2.2. Criterios de exclusión.....	36
5.3.3 Diseño temporal del estudio.....	36
5.4 Tamaño muestral.....	39

5.5 Métodos para la obtención de los datos.....	39
5.6 Descripción de las variables.....	40
5.6.1 Datos epidemiológicos.....	40
5.6.2 Datos clínicos.....	40
5.6.3 Datos histológicos.....	41
5.6.4 Datos de seguimiento.....	42
5.7 Principio activo y técnica de infiltración.....	42
5.8 Tratamiento quirúrgico.....	43
5.9 Estudio histológico.....	43
5.10 Análisis estadístico.....	44
5.11 Aspectos éticos y protección de datos.....	44
5.12 Limitaciones del estudio.....	45

## **6. RESULTADOS..... 46**

6.1 Variables demográficas.....	48
6.2 Localización de las lesiones.....	48
6.3 Antecedentes médicos.....	48
6.4 Dimensiones tumorales iniciales.....	49
6.5 Demora del tratamiento quirúrgico.....	50
6.6 Modificación de las dimensiones tumorales.....	50
6.7 Tratamiento quirúrgico.....	51
6.8 Controles: cohorte de pacientes con tratamiento quirúrgico exclusivo.....	53
6.9 Casos: cohorte de pacientes en tratamiento con MTX- il neoadyuvante.....	53
6.9.1 Pacientes respondedores.....	55
6.9.2 Pacientes no respondedores.....	57
6.9.3. Factores diferenciales entre pacientes respondedores y no respondedores.....	58
6.9.4 Estudio ecográfico.....	61
6.10 Estudio histológico.....	65
6.11 Variables de seguimiento.....	68
6.12 Datos económicos.....	68

<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>70</b>
7.1 Efecto del MTX-il sobre el tamaño tumoral en superficie.....	70
7.1.1 Tasa de respuesta.....	70
7.1.2 Grado de respuesta.....	72
7.1.3 Tasa de resolución completa.....	73
7.2 Efecto del MTX-il sobre el espesor tumoral: estudio ecográfico...	77
7.3 Factores predictores de respuesta.....	81
7.3.1 Tamaño tumoral.....	81
7.3.2 Localización en labio.....	85
7.4 Cambios histológicos asociados al tratamiento con MTX-il.....	86
7.5 Resultados cosméticos.....	90
7.6. Impacto económico y gestor.....	92
7.7 Perfil de seguridad.....	93
7.7.1 Complicaciones locales.....	93
7.7.2 Función renal.....	94
7.7.3 Función hepática.....	95
7.7.4 Pacientes inmunosuprimidos.....	97
7.8 Datos de seguimiento.....	98
7.9 Aplicación práctica de los resultados del estudio.....	99
7.10 Hipótesis para nuevos estudios.....	101
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>102</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>103</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>117</b>
ANEXO I.....	118
ANEXO II.....	120
ANEXO III.....	127

# 1. RESUMEN

---

## 1.1 Resumen en español

### Introducción

El carcinoma epidermoide de piel es la segunda neoplasia maligna cutánea en frecuencia tras el carcinoma basocelular, con una incidencia a lo largo de la vida de un 7-11%. El tratamiento quirúrgico consigue la curación completa en la mayoría de los casos, pero hasta 5% de estos tumores desarrollan metástasis locorregionales o a distancia, siendo la supervivencia media en estos casos inferior a 2 años.

Más de un 75% de los carcinomas epidermoides cutáneos (CEC) se localizan en la región facial, cuero cabelludo, labio y pabellones auriculares. En estas localizaciones, el crecimiento relativamente rápido de estos tumores y la demora en las listas de espera quirúrgicas, suponen un problema importante en el manejo de los pacientes ya que, además de garantizar el control oncológico, debemos lograr un óptimo resultado funcional y cosmético.

Desde hace años se han intentado diversas estrategias terapéuticas con la finalidad de reducir el tamaño tumoral antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Las más empleadas consisten en la inyección intralesional de distintos principios activos: metotrexato, 5-fluorouracilo, interferón y bleomicina, siendo los dos primeros los que parecen presentar un mejor perfil de seguridad. Con estos tratamientos se ha conseguido una reducción del tamaño tumoral, disminuyendo la complejidad de la cirugía y mejorando la funcionalidad y el resultado estético de la zona tratada. Sin embargo, los datos disponibles actualmente en la literatura científica no permiten establecer un protocolo de actuación en cuanto a terapia intralesional neoadyuvante en el CEC.

## Objetivos

- Analizar el efecto del metotrexato intralesional (MTX-il) sobre el tamaño tumoral en el CEC.
- Determinar factores predictores de respuesta al tratamiento.
- Evaluar el perfil de seguridad del tratamiento
- Valorar la utilidad del estudio ecográfico en la monitorización del efecto del MTX-il.
- Describir los cambios histológicos inducidos por el MTX-il.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo, unicéntrico, de grupos paralelos, en el que se incluyeron pacientes con CEC confirmado histológicamente desde enero de 2017 hasta diciembre de 2018. El **grupo 1 - casos** recibió tratamiento neoadyuvante con MTX-il antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Se realizaron 2 infiltraciones de 20 mg de metotrexato separadas por una semana. El **grupo 2 - controles** recibió tratamiento quirúrgico únicamente (sin neoadyuvancia). Se incluyeron 100 pacientes en cada grupo y se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas e histológicas en ambas cohortes.

## Resultados

Se incluyeron 200 pacientes con CEC: 100 casos y 100 controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes respecto a las variables basales. En el **grupo 1 - casos**, un 93% de los pacientes consiguió reducir el tamaño tumoral con el tratamiento neoadyuvante y un 56% alcanzó la resolución completa (confirmada histológicamente). La superficie tumoral inicial media fue de  $2,26 \pm 2,65 \text{ cm}^2$  y la superficie pre-cirugía de  $1,04 \pm 2,41 \text{ cm}^2$ , lo que supone una reducción del 54%. En el **grupo 2 - controles**, la superficie tumoral inicial media fue de  $1,72 \pm 2,12 \text{ cm}^2$  y la superficie pre-cirugía de  $2,29 \pm 3,03 \text{ cm}^2$ , lo que supone un aumento del 33,1%. Se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes respecto al porcentaje de reconstrucciones complejas (15% en casos / 40% en controles), infección de la

herida quirúrgica (2% en casos / 6% en controles) y dehiscencia de sutura (1% en casos / 5% en controles).

En el **grupo 1 - casos** los pacientes respondedores presentaron un tamaño tumoral medio de  $1,96 \pm 2,34 \text{ cm}^2$ , por lo que recibieron una dosis media de  $36,5 \pm 3,03 \text{ mg/cm}^2$ . Los pacientes no respondedores presentaron un tamaño tumoral medio de  $6,18 \pm 3,50 \text{ cm}^2$ , lo que supone una dosis media de  $9,1 \pm 3,03 \text{ mg/cm}^2$ . Las diferencias en estas variables fueron estadísticamente significativas con  $p < 0,0001$ .

Todos los tumores con localización en labio respondieron al tratamiento y redujeron su superficie en un 82,3%. Esta reducción porcentual fue mayor en esta localización frente a la cohorte global, mostrando una tendencia a la significación estadística ( $p < 0,093$ ).

Se realizó estudio ecográfico en 74 pacientes del **grupo 1- casos**. Se demostró una reducción del espesor tumoral del 58,4% tras el tratamiento con MTX-il. El índice de correlación de Pearson entre las medidas ecográficas e histológicas fue de 0,905.

El estudio histológico de las piezas quirúrgicas demostró la presencia de infiltrado inflamatorio crónico, focos de necrosis tumoral y fibrosis fina en todos los pacientes del **grupo 1- casos**.

Los costes globales del **grupo 1 - casos** fueron un 34,3% menores que los del **grupo 2 - controles**.

El tratamiento con MTX-il ha sido bien tolerado (Escala Numérica Verbal: 2,7) y no ha requerido anestesia local para su administración. Ningún paciente del estudio presentó efectos secundarios clínicos o analíticos atribuibles a la terapia neoadyuvante.

## Conclusiones

- El MTX-il es un tratamiento efectivo en la disminución del tamaño tumoral en el CEC y presenta un buen perfil de seguridad.

- El tamaño tumoral actúa como factor predictor de respuesta al tratamiento: a menor tamaño tumoral, mayor tasa de respuesta. Esto se relaciona de forma directa con la dosis de fármaco administrada por unidad de superficie: a mayor dosis de metotrexato por  $\text{cm}^2$ , mayor tasa de respuesta. La localización en labio se perfila como posible factor predictor de buena respuesta al mostrar una tendencia a la significación estadística.
- El estudio ecográfico confirma el efecto del MTX-il en la reducción de la profundidad de la lesión y optimiza la monitorización de la respuesta terapéutica, con una buena correlación ecográfico-histológica en la medida del espesor tumoral.
- A nivel histológico, el MTX-il induce una inflamación crónica local asociada a áreas de necrosis, así como una fibrosis asimilable a la dermis que justifica el excelente resultado cosmético y facilita el seguimiento de estos pacientes.

## **1.2 Resumen en inglés**

### **Introduction**

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second skin malignancy after basal cell carcinoma, with a lifetime incidence of 7-11%. Surgical treatment achieves complete healing in most cases, but up to 5% of these tumors develop local or distant metastases, with an average survival under 2 years.

More than 75% of cSCC are located in the facial region, scalp, lips and ears. In these locations, the rapid growth of the tumors and the delay in surgical treatment are a major problem in patient management because, in addition to ensuring an oncological control, we must achieve an optimal functional and cosmetic result.

For years, various therapeutic strategies have been attempted in order to reduce tumor size prior to definitive surgical treatment. The most commonly used are intralesional injections of different drugs: methotrexate, 5-fluorouracil,



interferon and bleomycin. Among them, methotrexate and 5-fluorouracil have been proposed as first choice therapies since they have had a better safety profile. With these treatments a reduction of tumor size has been achieved, which optimizes the surgical approach and improves the functional and aesthetic results. However, the currently available data do not allow a protocol of action for neoadjuvant intralesional therapy in cSCC.

## Objetives

- Analyze the effect of intralesional methotrexate (il-MTX) on tumor size in cSCC.
- Determine predictor factors of response to the treatment.
- Evaluate the safety profile.
- Assess the usefulness of ultrasound study in monitoring the effect of il-MTX.
- Describe histological changes induced by il-MTX.

## Material and methods

This is a prospective, unicentric, observational study of parallel groups, which included histologically confirmed cSCC patients from January 2017 to December 2018. **Group 1 - cases** received neoadjuvant treatment with il-MTX prior to definitive surgery. Two Infiltrations of 20 mg of methotrexate were performed separated by one week. **Group 2 - controls** received only surgical treatment (without neoadjuvance). One hundred patients were included in each group and demographic, clinical, analytical and histological variables were collected in both cohorts.

## Results

Two hundred patients with cSCC were included: 100 cases and 100 controls. No statistically significant differences were found between two cohorts from baseline variables. In **group 1 - cases**, 93% of patients achieved tumor size reduction with neoadjuvant treatment and 56% achieved complete resolution (histologically confirmed). The mean initial tumor surface was  $2.26 \pm 2.65 \text{ cm}^2$  and the pre-surgery surface was  $1.04 \pm 2.41 \text{ cm}^2$ , which means a reduction of 54%. In

**group 2 - controls**, the average initial tumor surface was  $1.72 \pm 2.12 \text{ cm}^2$  and the pre-surgery surface was  $2.29 \pm 3.03 \text{ cm}^2$ , which means an increase of 33.1%. Significant differences were found between the two cohorts in the percentage of complex reconstructions (15% in cases / 40% in controls), surgical wound infection (2% in cases / 6% in controls) and suture dehiscence (1% in cases / 5% in controls).

In **group 1 - cases**, responder patients had an average tumor size of  $1.96 \pm 2.34 \text{ cm}^2$ , so they received an average dose of  $36.5 \pm 3.03 \text{ mg/cm}^2$ . Non-responder patients had an average tumour size of  $6.18 \pm 3.50 \text{ cm}^2$ , with an average dose of  $9.1 \pm 3.03 \text{ mg/cm}^2$ . The differences in these variables were statistically significant with  $p < 0.0001$ .

All tumors with lip location responded to treatment and reduced their surface area by 82.3%. This proportional reduction was greater in lip location versus the global cohort, showing a trend towards statistical significance ( $p < 0.093$ ).

Ultrasound study was conducted in 74 patients in the **group 1 - cases**. A reduction in tumour thickness of 58.4% was demonstrated after treatment with il-MTX. Pearson's correlation index between ultrasound and histological measurements was 0.905.

Histological study of surgical pieces demonstrated a chronic inflammatory infiltrate, tumor necrosis and fine fibrosis in all patients in **group 1 - cases**.

The overall costs of **group 1 - cases** were 34.3% lower than those in **group 2 – controls**.

MTX-il treatment has been well tolerated (Verbal Numerical Scale: 2,7) and has not required local anesthesia. None of the patients in the study had clinical or analytical side effects attributable to neoadjuvant therapy.

## Conclusions

- il-MTX is an effective treatment in decreasing tumor size in cSCC and has a good safety profile.

- Tumor size acts as a predictor of response to treatment: the lower size, the higher response rate. This is directly related to the drug dose administered per surface unit: the higher dose of methotrexate per  $\text{cm}^2$ , the higher response rate. Lip localization seems to be a possible response-predictor factor since it shows a tendency to statistical significance.
- The ultrasound study confirms the effect of il-MTX on tumor thickness and optimizes therapeutic response monitoring, with a good ultrasound-histological correlation in tumor thickness measurement.
- Histologically, il-MTX induces a chronic inflammation associated with areas of necrosis, as well as fine fibrosis that justifies the excellent cosmetic result and facilitates the patient follow up.

## 2. INTRODUCCIÓN

---

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es un tumor maligno derivado de los queratinocitos epidérmicos o estructuras anexiales dérmicas. Fue descrito por primera vez en 1775 por Sir Percival Pott en su tratado “Chirurgical observations relative to the cancer of the scrotum”<sup>1</sup>. El CEC junto con el carcinoma basocelular (CBC) conforman el 95% de los cánceres cutáneos no melanoma (CCNM). Otros tumores pertenecientes a este grupo, aunque mucho menos frecuentes, serían el carcinoma de células de Merkel, el sarcoma de Kaposi, los linfomas cutáneos y los sarcomas de tejidos blandos. El CEC supone el 20% de los CCNM y es el segundo tumor cutáneo maligno en frecuencia tras el carcinoma basocelular; sin embargo, es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer cutáneo no melanoma <sup>2</sup>.

El CEC posee capacidad infiltrante y metastatizante (diseminación por contigüidad, por vía linfática o por vía hemática). Su potencial metastásico se estima en un 3,7-5% de los casos, con una mortalidad cáncer- específica de un 2,1% <sup>3</sup>. A pesar de esta tasa de mortalidad relativamente baja, es un problema importante de salud pública dada su alta prevalencia (100-120 casos por 100.000 habitantes en España) y su incidencia en claro aumento, por lo que supone una carga económica considerable para el sistema sanitario <sup>4</sup>. En números absolutos, la tasa anual de mortalidad relacionada con el carcinoma epidermoide cutáneo se aproxima mucho a la del melanoma (MM), ya que, aunque éste último es mucho más agresivo, también es mucho menos frecuente.

### 2.1 Epidemiología

Los registros completos y sistemáticos de cáncer cutáneo no melanoma en general y de CEC en particular son escasos e incompletos debido a diferentes factores: son tumores que no suelen requerir ingreso hospitalario para su tratamiento, con frecuencia se registran como “casos únicos” los casos que en realidad son “simultáneos o sincrónicos”, en muchas ocasiones se manejan con tratamientos que no permiten confirmación histológica, etc. En este contexto, se

acepta que existe un subregistro de estos tumores, pese a lo cual se conoce que la tendencia temporal de su incidencia está en claro aumento en las últimas décadas, posiblemente debido tanto al envejecimiento de la población como a la implementación de medidas de cribado de cáncer cutáneo <sup>5</sup>.

Analizando los datos disponibles en estudios europeos, se describen rangos de incidencia entre 9 y 96 casos de CEC por 100.000 habitantes en hombres y de 5 a 68 casos por 100.000 habitantes en mujeres <sup>6,7</sup>. En España en los últimos 25 años, las tasas máximas de incidencia de carcinoma epidermoide de piel han llegado a triplicarse y se prevé que al menos en las dos próximas décadas continúen en aumento <sup>8</sup>.

Los estudios epidemiológicos en CCNM han detectado un incremento proporcionalmente superior en la incidencia de CEC frente a CBC. Aunque clásicamente se estimaba una proporción de 1:4 entre ellos, estudios recientes establecen una cifra cercana a 1:1 <sup>9</sup>. Por otra parte, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia del CEC en mujeres frente a varones, así como a un incremento de tumores localizados en extremidades. Este hecho se ha atribuido a una mayor fotoexposición laboral de las mujeres en las últimas décadas y a la exposición intermitente y excesiva de zonas habitualmente cubiertas relacionadas con actividades de ocio <sup>10</sup>. Dado que el desarrollo de CEC está relacionado con el acúmulo de mutaciones secundarias a la radiación ultravioleta, es esperable que su incidencia aumente de forma paralela al envejecimiento de la población.

## **2.2 Bases moleculares**

Como en otros tumores malignos, la carcinogénesis en el CEC se produce mediante la acumulación de mutaciones celulares y alteraciones estromales. La tasa de mutaciones descrita en el CEC es superior a la de otros tumores malignos como el melanoma o el cáncer de pulmón <sup>11</sup>. Las mutaciones en la proteína tumoral p53 son unas de las más frecuentemente asociadas al CEC, lo cual confiere a las células neoplásicas una resistencia a la apoptosis que permite su expansión clonal a expensas de los queratinocitos sanos. Otras mutaciones

implicadas se producen en el inhibidor-kinasa ciclina-dependiente 2A (*CDKN2A*), en el oncogen *Ras*, en el gen supresor *Notch 1* y en la proteína KNSTRN <sup>12</sup>. En los últimos años, al igual que en otras patologías oncológicas, la investigación se ha centrado en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la aparición y desarrollo del CEC, ya que éstos son la pieza clave en la identificación de nuevas dianas terapéuticas <sup>13</sup>.

### **2.3 Factores de riesgo**

Existen diferentes factores de riesgo bien identificados en el desarrollo del CEC. Ya desde su descripción original, se relacionó con la exposición al hollín de las chimeneas. Posteriormente, durante la revolución industrial, se identificaron otras sustancias capaces de inducir su aparición como la exposición a diferentes químicos: arsénico, alquitrán, aceite mineral y creosota. Sin embargo, no fue hasta finales del s. XIX cuando Paul Unna demostró su relación con la radiación ultravioleta, al describir la prevalencia del cáncer de piel en marineros con exposición solar crónica <sup>14</sup>.

Actualmente se conocen diferentes factores de riesgo implicados en el desarrollo del CEC:

- *Radiación ultravioleta*: la exposición crónica a este tipo de radiación es uno de los principales inductores de mutaciones, cuya acumulación promueve la aparición del CEC. La principal fuente de radiación ultravioleta es la luz solar, aunque también hay que tener en cuenta las fuentes de luz artificiales empleadas con fines estéticos (cabinas para bronceado) o terapéuticos (fototerapia) <sup>14</sup>.
- *Fototipo*: los fototipos claros (Fitzpatrick I-III) tienen un riesgo más elevado para el desarrollo de CEC que los oscuros.
- *Edad*: la incidencia del CEC aumenta de forma exponencial con la edad, con una media de inicio de aparición en la sexta década.
- *Sexo*: la proporción entre hombres y mujeres es de 3:1.
- *Inmunosupresión*: es un factor determinante en el desarrollo de CEC. El riesgo relativo en receptores de trasplante de órgano sólido está elevado

entre 65 y 250 veces respecto a la población general <sup>15</sup>. Este riesgo aumenta de forma proporcional al número de fármacos inmunosupresores que recibe el paciente <sup>16</sup>. Posiblemente por esta razón, los pacientes trasplantados de corazón y pulmón tienen mayor riesgo que los trasplantados renales o hepáticos, ya que los regímenes de tratamiento inmunosupresor son más intensivos en los primeros. Los receptores de trasplante de células hematopoyéticas presentan menor riesgo de CEC que los trasplantados de órgano sólido <sup>17</sup>. Por otra parte, los pacientes con leucemia linfática crónica tienen incrementado el riesgo de CEC x 8-10 veces debido a la alteración en la inmunidad humoral y celular que conlleva esta neoplasia hematológica <sup>18</sup>.

- *Infección por virus del papiloma humano (VPH)*: en los queratinocitos, el VPH se replica insertado en el núcleo celular. En los subtipos de bajo riesgo, el ADN viral conforma un episoma separado del ADN del huésped, mientras que los subtipos de alto riesgo integran su ADN en el genoma del queratinocito para su replicación. Los VPH subtipo  $\beta$  son los que se han relacionado de forma más contundente con el CEC, principalmente con los de localización anogenital y periungueal. El estado inmunológico del huésped es determinante, ya que la inmunidad celular (linfocitos T) es fundamental para el control de la infección por VPH. En receptores de órgano sólido existe una prevalencia elevada de VPH 8, 9 y 15, sugiriendo un papel potencial de estos virus en el desarrollo de estos tumores. Sin embargo, la correlación entre VPH y CEC en pacientes inmunocompetentes no se ha podido establecer de forma concluyente. La acción oncogénica del VPH se ha relacionado con ciertas proteínas de superficie que actuarían como inhibidoras de la apoptosis. No obstante, el VPH no se encuentra activo transcripcionalmente en el CEC, por lo que se considera que su implicación en la patogénesis tendría lugar en la inducción del tumor, no en su desarrollo posterior <sup>19</sup>.
- *Exposiciones ambientales*: se ha demostrado que la exposición a diferentes agentes carcinogénicos favorece la aparición de las mutaciones necesarias para el desarrollo del CEC. Se ha podido establecer asociación con arsénico (pesticidas, agua, etc.), hidrocarburos aromáticos policíclicos (petróleo, alquitrán, hollín, etc.), nitrosaminas y

agentes alquilantes <sup>20</sup>. Por otra parte, la exposición a radiaciones ionizantes, ya sean accidentales o terapéuticas, se ha asociado al desarrollo de tumores más agresivos con altas tasas de recurrencia y metástasis <sup>21</sup>.

- *Síndromes genéticos*: el riesgo de CEC está claramente elevado en pacientes afectos de diferentes síndromes hereditarios que cursan con defectos en la reparación del ADN celular (ej: xeroderma pigmentoso) o con fotosensibilidad (ej: albinismo) <sup>22</sup>.
- *Inflamación cutánea crónica*: la presencia de inflamación crónica predispone al desarrollo de CEC. Estos tumores que aparecen sobre piel alterada tienden a comportarse de forma más agresiva que aquéllos que asientan sobre piel “sana”. La inflamación crónica puede ser consecuencia de diferentes procesos: quemaduras, hidradenitis supurativa, liquen plano hipertrófico, lupus discoide, liquen escleroso y atrófico, epidermólisis bullosa, etc. <sup>23</sup>.

## **2.4 Presentación clínica**

La presentación clínica del CEC es variable y depende de la localización y del grado de diferenciación de las células neoplásicas. Se manifiesta habitualmente como una lesión única en forma de pápula, placa o nódulo de color carnososo o rosado y superficie lisa, queratósica o ulcerada. Puede ser exofítico o indurado y suele ser friable, con tendencia al sangrado ante traumatismos menores. En algunos casos pueden producir prurito o dolor, aunque con mayor frecuencia son asintomáticos.

Se localizan habitualmente en zonas fotoexpuestas: cabeza y cuello (55% de los casos), extremidades superiores (21%), extremidades inferiores (13%) y tronco (4%) <sup>24</sup>. No obstante, pueden aparecer en cualquier punto de la superficie corporal incluyendo mucosas genital, anal, oral o conjuntival. La localización en áreas no expuestas se ha relacionado con una evolución más agresiva, probablemente asociada con su aparición sobre zonas de inflamación crónica.



También presentan una evolución más agresiva los tumores que asientan en mucosas, con mayor tendencia al desarrollo de recidivas locales y metástasis.

El CEC puede surgir *de novo* o como consecuencia de la progresión de una lesión precursora como la queratosis actínica (QA) o el carcinoma epidermoide *in situ* (CEis). Estudios recientes han demostrado que la progresión desde QA a CEC infiltrante no necesariamente tiene que ser lineal (QA grado 1– QA grado 2 – QA grado 3 – CEis – CEC infiltrante), sino que puede ser directa desde una QA grado 1 <sup>25</sup>. Por tanto, debemos sospechar el diagnóstico de CEC ante cualquier QA que no responda adecuadamente a los tratamientos convencionales y realizar un estudio histológico de la misma.

## **2.5 Anatomía patológica**

El CEC se origina en los queratinocitos epidérmicos e invade la dermis. Una vez que atraviesa la membrana basal, adquiere capacidad para invadir tejidos adyacentes (grasa, músculo, cartílago, periostio, etc.) y diseminarse por vía linfática o hematógica a cadenas ganglionares, parótida y a distancia.

Los queratinocitos del CEC presentan rasgos de atipia: figuras de mitosis irregulares, núcleos agrandados, aumento en el número de nucleolos e hiperchromasia. En tumores bien diferenciados, aparecen perlas córneas y disqueratocitos (consecuencia de la queratinización citoplasmática) y el grado de atipia citológica es menor. En tumores pobremente diferenciados, los signos de queratinización están ausentes o son escasos y tanto el grado de atipia celular como el número de mitosis son mayores. Broders propuso en 1921, un sistema de gradación de la diferenciación celular basado en la presencia de queratinización, ya que conforme disminuye la diferenciación celular, aumenta la capacidad del tumor para infiltrar, recidivar y producir metástasis <sup>26</sup>. Siguiendo esta escala, clasificaríamos como grado 1 aquellos tumores con el 75% o más de sus células bien diferenciadas; grado 2, aquéllos con un 50% de células bien diferenciadas; grado 3, con un 50% a 25% de células diferenciadas y grado 4, cuando menos del 25% de las células presenten signos de queratinización. En la práctica clínica, la mayoría de los patólogos describen como bien

diferenciados aquellos CEC en los que la mayoría de sus células presentan datos de queratinización; como pobremente diferenciados, aquéllos en los que la queratinización está ausente y el grado de atipia celular es tal que dificulta la determinación de la línea celular. Los tumores con rasgos intermedios se describen como moderadamente diferenciados.

Independientemente del grado de diferenciación celular, existen varios subtipos histológicos de CEC que presentan distinto riesgo de infiltración y diseminación:

- *Queratoacantoma (KA)*: aunque inicialmente se consideraba una entidad separada del CEC por su crecimiento rápido, escasa o nula capacidad de infiltración y tendencia a la autorresolución, actualmente la mayoría de los autores lo consideran una variante bien diferenciada y poco agresiva del CEC <sup>27</sup>. Histológicamente se manifiesta como un tumor epitelial intradérmico con forma de cúpula invertida, con límites bien definidos y un cráter central hiperqueratósico limitado por “lengüetas” arciformes. No sobrepasa en profundidad el nivel de los folículos pilosebáceos y habitualmente no los destruye, sino que los engloba o desplaza. Se origina a partir de queratinocitos de la vaina epitelial externa folicular y de la epidermis superficial.
- *Carcinoma verrucoso*: es un subtipo de CEC de bajo grado formado por queratinocitos maduros con escasa atipia citológica y poca capacidad de infiltración. Según su localización, se han descrito diferentes variantes: papilomatosis oral florida (mucosa oral), tumor de Buschke-Lowestein (mucosa anogenital) y epitelioma *cuniculatum* (palmo-plantar). Sus márgenes suelen estar bien delimitados y su crecimiento es fundamentalmente exofítico <sup>28</sup>.
- *CEC metaplásico (sarcomatoide)*: esta variante se relacionó inicialmente con la exposición a rayos X, aunque posteriormente se ha descrito también su aparición sobre piel fotoexpuesta. A pesar de su baja incidencia, cuando aparece sobre piel radiada presenta un comportamiento agresivo (no así cuando se desarrolla sobre zonas fotoexpuestas). Se caracteriza por un importante pleomorfismo celular

con abundantes figuras de mitosis e infiltración de dermis e hipodermis, por lo que, en ausencia de queratinización, plantea dificultades en su diagnóstico diferencial con el fibroxantoma atípico, el sarcoma pleomórfico dérmico y ciertas variantes de melanoma <sup>29</sup>. En estos casos, la positividad para citoqueratinas en la inmunohistoquímica es un dato clave para el diagnóstico correcto.

- *CEC acantolítico (adenoide)*: clásicamente se ha considerado una variante más agresiva que el CEC convencional, aunque en algunos estudios más recientes no se ha encontrado correlación entre este subtipo histológico y el desarrollo de recurrencias y metástasis <sup>30</sup>.
- *CEC infiltrativo o desmoplásico*: se caracteriza por la aparición de células aisladas o cordones celulares que infiltran la dermis y que en muchas ocasiones no están conectadas con la epidermis o estructuras anexiales, lo que dificulta de forma importante su identificación. Estas células tumorales aparecen rodeadas por una reacción estromal importante. El CEC desmoplásico presenta un riesgo mayor de invasión perineural, de recurrencias locales y de metástasis a distancia, por lo que se considera una variante de alto riesgo <sup>31</sup>.

## **2.6 Factores de mal pronóstico**

En los últimos años se están realizando esfuerzos para identificar aquellas características clínicas e histológicas del CEC capaces de predecir un mayor riesgo de recurrencia y metástasis. Se define como CEC de alto riesgo (CECAR) al tumor de células escamosas que atraviesa la membrana basal y que presenta riesgo elevado de desarrollar metástasis subclínicas, siendo clínicamente N<sub>0</sub> (sin evidencia de afectación ganglionar clínica/radiológica) <sup>32</sup>. Las características del tumor y del paciente que se han relacionado con un riesgo incrementado de recidivas y metástasis son las siguientes:

- *Diámetro tumoral > 2 cm*: es el factor que ha demostrado mayor asociación con la mortalidad cáncer- específica, con un riesgo aumentado x19 en comparación con tumores menores de 2 cm. Un diámetro tumoral

mayor de 2 cm duplica el riesgo de recidiva y triplica el riesgo de metástasis a distancia <sup>33</sup>.

- *Profundidad tumoral (Breslow)*: es el factor de riesgo que ha demostrado mayor asociación con recidivas y metástasis. Tumores con Breslow mayor de 2 mm multiplican por 10 el riesgo de recidiva; tumores que alcanzan fascia, músculo, pericondrio o periostio, multiplican por 11 el riesgo de metástasis <sup>3</sup>. Brantsch *et al.* en un estudio prospectivo con 653 pacientes encontraron que ningún tumor con profundidad inferior o igual a 2 mm desarrolló metástasis; con profundidad entre 2,1 y 6 mm, metastatizaron un 4%, mientras que en aquéllos con Breslow > 6mm, la tasa de metástasis ascendió hasta el 16% <sup>34</sup>.
- *Infiltración perineural*: la infiltración de nervios de calibre  $\geq 0,1$ mm se ha asociado con un riesgo aumentado de recidivas, metástasis nodales y mortalidad cáncer- específica <sup>35</sup>. En presencia de infiltración perineural, el riesgo de recidiva asciende hasta el 47% y el de metástasis a distancia, hasta el 35% <sup>36</sup>.
- *Infiltración linfovascular*: aunque poco frecuente, cuando ocurre tiende a producirse de forma concomitante con la invasión perineural y se relaciona con una mayor agresividad tanto local como a distancia <sup>37</sup>.
- *Grado de diferenciación histológica*: los tumores pobremente diferenciados multiplican por 3 el riesgo de recidivas y por 2 el riesgo de metástasis, frente a tumores bien diferenciados. Todavía existe controversia respecto al riesgo de los CEC moderadamente diferenciados, ya que algunos autores los incluyen en el grupo de alto riesgo, mientras otros sólo consideran que existe riesgo elevado en casos de pobre diferenciación celular <sup>34,37,38,39</sup>.
- *Subtipo histológico*: se describe un mayor riesgo de recidivas y metástasis en CEC con subtipos histológicos acantolítico (actualmente en discusión) y desmoplásico <sup>40</sup>.
- *Localización anatómica*: la aparición de CEC en labio, pabellones auriculares y mucosas, triplica el riesgo de metástasis frente a tumores que asientan en otras localizaciones. Respecto al riesgo relativo en otras zonas anatómicas, existe cierta discordancia: la guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) incluye como zonas de alto

riesgo la “máscara facial” (zonas perioculares y periauriculares, nariz, mandíbula y mentón), manos y pies <sup>41</sup>, mientras que otras guías europeas incluyen el cuero cabelludo como zona de alto riesgo <sup>42</sup>.

- *Aparición sobre zona de inflamación crónica*: se ha estimado que el riesgo de metástasis de los CEC que surgen sobre piel cicatricial (úlceras, quemaduras, radiodermatitis, lupus discoide, etc.) asciende hasta un 26% frente al 5% en aquéllos que asientan sobre “piel sana” <sup>5,43</sup>.
- *Inmunosupresión*: en pacientes inmunocomprometidos, el CEC incrementa su riesgo de recidiva y metástasis. El pronóstico empeora cuando aparecen lesiones múltiples. El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) considera la inmunosupresión como factor de alto riesgo. Sin embargo, otros de los principales sistemas de estadificación como el del *Brigham and Women’s Hospital* (BWH) o el del *Union for International Cancer Control* (UICC) no lo incluyen, debido a que ciertos estudios con análisis multivariante no han conseguido demostrar esta asociación <sup>44,45,46</sup>.
- *Crecimiento rápido*: algunos autores consideran factor de alto riesgo el rápido crecimiento del tumor y este dato se incluye en algunas de las principales guías terapéuticas como la NCCN. Aunque la mayoría de los CEC tienen un crecimiento progresivo uniforme, un porcentaje significativo puede presentar un crecimiento rápido, llegando a duplicar su tamaño en 3 semanas. Independientemente de que se considere o no como factor de alto riesgo, el rápido crecimiento de un carcinoma epidermoide genera un problema importante en el manejo de estos pacientes, dada la inevitable demora de las listas de espera quirúrgicas: por una parte, incrementa de forma exponencial el riesgo invasivo y metastatizante del tumor; por otra, dificulta el óptimo resultado funcional y cosmético del tratamiento quirúrgico.

Entre todos los factores descritos, los que han demostrado un mayor riesgo relativo de desarrollo de recidivas y metástasis son: el tamaño de la lesión en el momento de la cirugía (> 2cm), la localización en labio o pabellones auriculares, la profundidad tumoral (> 2mm), el subtipo histológico (acantolítico

y desmoplásico) y el grado de diferenciación tumoral (tumores pobremente diferenciados).

## **2.7 Estadificación**

El CEC tiene una tasa de curación alta cuando se diagnostica y trata de forma precoz y adecuada. Sin embargo, es importante reconocer aquellos casos con mayor probabilidad de recurrencia o metástasis, ya que precisan un seguimiento más estrecho. Los sistemas de estadificación pretenden clasificar a los pacientes en subgrupos que sean distintivos (diferente pronóstico entre diferentes grupos), homogéneos (similar pronóstico dentro del mismo grupo) y monótonos (pronóstico peor cuando aumenta el estadio) <sup>45</sup>. Debido a que no existe consenso sobre cuáles factores de riesgo deben ser tenidos en cuenta al realizar una clasificación pronóstica en el CEC, se han desarrollado diferentes sistemas de estadificación para estos tumores.

En 2002, el AJCC definió el estándar en cuanto a sistemas de estadificación en el CEC. Su clasificación se ha ido modificando en sucesivas actualizaciones hasta la octava y última edición de 2017, que se recoge en las *Tablas 1-4* <sup>47</sup>.

**Tabla 1. Categoría T para el CEC (AJCC 8th edition)**

<b>Tx</b>	Tumor primario indeterminable
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumor hasta 2 cm de diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor mayor de 2 cm y menor de 4 cm de diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor mayor de 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda
<b>T4</b>	Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular (T4a), invasión de la base del cráneo o invasión a través del foramen de la base del cráneo (T4b)

**Tabla 2. Categoría N para el CEC (AJCC 8th edition)**

<b>Nx</b>	Afectación ganglionar indeterminable
<b>N0</b>	Sin evidencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
<b>N1</b>	Metástasis en un ganglio ipsilateral aislado < 3 cm diámetro mayor (ENE-)
<b>N2</b>	<b>N2a:</b> metástasis en un ganglio ipsilateral aislado de 3-6 cm de diámetro mayor (ENE-) <b>N2b:</b> metástasis múltiples ganglios ipsilaterales menores de 6 cm (ENE -) <b>N2c:</b> metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales menores de 6 cm (ENE-)
<b>N3</b>	<b>N3a:</b> metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm (ENE-) <b>N3b:</b> metástasis en cualquier ganglio/s (ENE+)

ENE: extensión extranodal o extracapsular

**Tabla 3. Categoría M para el CEC (AJCC 8th edition)**

<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

**Tabla 4. Estadificación TNM para el CEC (AJCC 8th edition)**

<b>ESTADIO I</b>	T1	N0	M0
<b>ESTADIO II</b>	T2	N0	M0
<b>ESTADIO III</b>	T3	N0, N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
<b>ESTADIO IV</b>	T1-T3	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

El sistema de estadificación del *Brigham and Women Hospital* (BWH) es otro referente en la clasificación pronóstica de estos tumores <sup>46</sup> (Tabla 5). Ha demostrado una mejor homogeneidad y monotonía que la séptima edición del sistema AJCC <sup>48</sup>. Su principal desventaja es que no incluye criterios de afectación nodal o presencia de metástasis, hecho que justifica por la escasa incidencia de estos eventos en el CEC.

**Tabla 5. Estadificación para el CEC del BWH**

<b>T0</b>	CEC in situ
<b>T1</b>	Tumor sin factores de riesgo <sup>a</sup>
<b>T2a</b>	Tumor 1 factor de riesgo <sup>a</sup>
<b>T2b</b>	Tumor 2-3 factores de riesgo <sup>a</sup>
<b>T4</b>	Tumor 4 factores de riesgo <sup>a</sup> o invasión ósea

<sup>a</sup> Factores de riesgo: diámetro < 2cm, histología mal diferenciada, invasión perineural, invasión más allá del tejido celular subcutáneo

Además de los descritos, se han propuesto otros sistemas de estadificación como el de la *Union for International Cancer Control* (UICC) o el de Peat *et al.* <sup>44, 49</sup>. Sin embargo, no han demostrado grandes ventajas respecto a los de la AJCC o BWH, por lo que su aceptación y difusión universal ha sido claramente inferior.

La correcta estadificación de los pacientes con CEC es un componente esencial en su manejo clínico, ya que permitirá tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias para mejorar la supervivencia en aquellos casos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad localmente avanzada o metastásica.

## **2.8 Enfoque terapéutico**

Según definen las principales guías clínicas, el objetivo del tratamiento del carcinoma epidermoide cutáneo es la curación del tumor con la máxima preservación de la funcionalidad de la zona afectada y el mejor resultado cosmético <sup>41,50,51,52</sup>.

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad que garanticen el control oncológico. Existen ciertas variaciones en cuanto al margen de seguridad recomendado en el tratamiento excisional, pero lo más aceptado es que éste sea de 4 mm en lesiones de tamaño inferior a 2 cm y de 6 mm en lesiones de tamaño superior o con otros factores de riesgo: mala delimitación tumoral, localización en pabellón auricular o labio, tumores



recurrentes, etc.<sup>41</sup>. La cirugía de Mohs se plantea como opción terapéutica en tumores con características de alto riesgo, tanto en su variante convencional como en su variante *slow Mohs*, que permite un mejor diagnóstico histológico al trabajar con muestras en parafina en lugar de congeladas. Esta variante quirúrgica supone un mayor consumo de recursos (tiempo de ocupación de quirófano, personal quirúrgico y anatomopatológico entrenados, etc.) pero se posiciona como la mejor alternativa terapéutica en casos seleccionados, ya que permite ahorrar tejido en localizaciones complicadas, asegurando la extirpación completa del tumor.

La radioterapia se emplea habitualmente como tratamiento adyuvante a la cirugía en casos de infiltración perivascular y/o perineural, cuando existe afectación ganglionar o parotídea y en casos de persistencia tumoral irresecable. También se plantea como primera línea de tratamiento en casos inoperables y en pacientes con comorbilidades importantes que conlleven un riesgo quirúrgico no aceptable. Este tratamiento debe plantearse con mucha precaución en pacientes inmunocomprometidos.

La radioterapia está contraindicada en pacientes con genodermatosis predisponentes a cáncer cutáneo (xeroderma pigmentoso, síndrome de Gorlin, albinismo, etc.) y con antecedentes de conectivopatías, principalmente esclerodermia. No está recomendada en carcinomas verrucosos, ya que se ha observado un aumento del riesgo de metástasis tras tratamiento radioterápico en estos casos. Siempre debe considerarse la edad del paciente y su expectativa de vida antes de iniciar un tratamiento con radioterapia por su potencial, aunque bajo, de inducción de otras malignidades. En general, está contraindicada en pacientes menores de 60 años. Otras contraindicaciones relativas serían la localización del tumor en zonas mal vascularizadas o sometidas a traumatismo repetido, lesiones avanzadas que invadan huesos, articulaciones o tendones y tumores localizados en zonas previamente radiadas<sup>5</sup>.

Existen diferentes técnicas radioterapéuticas que se pueden emplear para el tratamiento del CEC: fotones X de alta o baja energía, rayos gamma, *electron beams*, etc. Habitualmente se emplean algoritmos de radioterapia fraccionada,

que obtienen buenos resultados con mejor tolerancia por parte del paciente que los protocolos clásicos.

En caso de progresión del CEC a pesar del tratamiento quirúrgico y/o radioterápico, en los últimos años se están añadiendo nuevos fármacos al arsenal terapéutico de los tumores localmente agresivos o metastásicos. Las quimioterapias clásicas, basadas en el uso de cisplatino, presentan numerosas toxicidades con escaso control de la enfermedad <sup>53</sup>. Por esta razón, han ido siendo reemplazadas: inicialmente por fármacos inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y más recientemente por fármacos inhibidores de la proteína de muerte celular 1 (PD-1). El cetuximab (anti-EGFR) se ha empleado de forma aislada o combinado con fluorouracilo con resultados superiores a la quimioterapia clásica <sup>54,55</sup>. Gefitinib y erlotinib han demostrado tasas de respuesta inferiores a cetuximab <sup>56,57</sup>.

Los mejores resultados en CEC localmente avanzado y metastásico se han obtenido con inmunoterapia. Cemiplimab (anti PD-1) ha sido aprobado recientemente por la *Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación, tras demostrar un 50% de respuesta en un estudio fase 1 <sup>58</sup>. Este estudio excluyó a pacientes inmunosuprimidos por trasplante, ya que los fármacos anti PD-1 pueden inducir el rechazo de un órgano trasplantado o una enfermedad injerto contra huésped en caso de trasplante de médula ósea. Su eficacia en otros supuestos de inmunosupresión y en pacientes con enfermedades autoinmunes es todavía desconocida. A pesar de ello, los resultados obtenidos en este estudio justifican la consideración del cemiplimab como estándar de tratamiento actual en el CEC localmente avanzado o metastásico.

En pacientes que han presentado más de 5 CEC se puede plantear la quimioprofilaxis, que consiste en la administración de diferentes terapias con el objetivo de reducir el desarrollo de nuevos tumores <sup>59</sup>. Ésta se puede realizar de diferentes modos:

- *Tratamiento de lesiones precursoras y campo de cancerización*: existen varias opciones aprobadas por la FDA que incluyen 5-fluorouracilo, imiquimod y diclofenaco. La terapia fotodinámica, que puede realizarse

con ácido 5-aminolevulínico o con aminolevulinato metilado, combina la aplicación de un fotosensibilizador con la exposición a una fuente de luz y también está aprobada por la FDA con esta indicación <sup>60</sup>. Se han propuesto diferentes protocolos de administración de estas terapias que han conseguido resultados equivalentes, por lo que se emplean unos u otros esquemas terapéuticos en función de las características y necesidades de cada paciente. Entre las opciones descritas, el 5-fluorouracilo tópico es el que ha demostrado mejores resultados. Este fármaco también se emplea en el tratamiento del CEIs fuera de ficha técnica con tasas elevadas de resolución completa <sup>61</sup>. Todos los tratamientos mencionados son capaces de destruir lesiones precursoras del CEC por diferentes mecanismos de acción y suelen emplearse de forma secuencial y combinada en el manejo de los pacientes con campo de cancerización con el fin de reducir la probabilidad de evolución a lesiones tumorales invasivas.

- *Retinoides orales*: se plantea su uso en pacientes que han desarrollado más de 5 CEC en 2-3 años, que han presentado un CEC localmente avanzado o, según algunos autores, en pacientes con campo de cancerización mal controlado con 5-fluorouracilo o terapia fotodinámica <sup>6</sup>. También ha demostrado efecto preventivo en pacientes con xeroderma pigmentoso y en receptores de órgano sólido <sup>62</sup>. Aunque el mecanismo por el que ejercen su acción preventiva no se conoce de forma completa, actúan como inmunomoduladores, inductores de la apoptosis e inhibidores de la proliferación celular y de la queratinización <sup>63</sup>. Se recomienda una dosis media de 20 mg diarios de acitretino y se deben realizar controles analíticos periódicos con hemograma y bioquímica (perfiles hepático y lipídico y función renal). Su principal inconveniente es que el efecto preventivo desaparece de forma rápida al interrumpir el tratamiento, por lo que se plantea como terapia a largo plazo.
- *Nicotinamida*: gracias a su capacidad para reparar el ADN celular y para atenuar la inmunosupresión inducida por la radiación ultravioleta, la nicotinamida puede reducir la incidencia del CEC hasta un 30% en pacientes predispuestos <sup>64</sup>. La dosis recomendada es de 500 mg cada 12 horas. Los efectos secundarios son infrecuentes, salvo que se superen

los 3 g diarios, en cuyo caso puede provocar fallo hepático. A pesar de los prometedores resultados como quimioprofilaxis del CEC, todavía no existen estudios a largo plazo que permitan conocer la duración del efecto preventivo tras la suspensión del tratamiento.

## **2.9 Terapia intralesional en carcinoma epidermoide cutáneo**

Las primeras descripciones sobre tratamientos intralesionales se remontan a 1962, con el uso de 5-fluorouracilo en KA <sup>65</sup>. Desde entonces se han propuesto y probado varias estrategias terapéuticas con el objetivo de controlar y/o disminuir el tamaño tumoral de forma previa a la realización del tratamiento quirúrgico definitivo. Entre ellas, las más descritas y que mejores resultados han conseguido consisten en la infiltración intralesional de diferentes principios activos <sup>66</sup>. Existen casos documentados de tratamiento intralesional en CEC con los siguientes fármacos <sup>67</sup>:

- *5- Fluorouracilo*: antimetabolito inhibidor de la timidilato sintetasa que bloquea la síntesis de ARN y ADN. Su uso intralesional en CEC ha conseguido buenos resultados clínicos con escasos efectos secundarios, principalmente locales: dolor durante la infiltración (suele requerir anestesia local), inflamación y necrosis moderada-severa tras el tratamiento. Según los datos publicados en la literatura, se requiere una media de 6 infiltraciones por lesión tratada. Su coste es bajo (aproximadamente 25€ por vial).
- *Interferón*: posee efecto antiproliferativo e inmunorregulador. Se han empleado interferón alfa 2a y 2b como tratamiento intralesional en CEC, con buenos resultados en cuanto a reducción del tamaño tumoral, aunque con una tasa significativa de efectos adversos en forma de cuadros pseudogripales, elevación de transaminasas y citopenias leves/moderadas. Otro inconveniente es su coste, que se aproxima a los 400€ por vial.
- *Bleomicina*: las referencias bibliográficas sobre este tratamiento intralesional en CEC son muy escasas. La respuesta clínica es buena,

aunque el dolor durante la infiltración es importante y suele requerir el uso de anestésico local. Es frecuente la aparición de una reacción inflamatoria local post-tratamiento. Su coste es elevado (350€ por vial).

- *Metotrexato*: es un fármaco antiproliferativo que actúa bloqueando la división celular mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa. En cuanto al dolor local durante la infiltración es, junto con el interferón, el fármaco mejor tolerado por los pacientes. La inflamación y necrosis tumoral post-tratamiento son poco intensas y bien toleradas, a pesar de los óptimos resultados en cuanto a reducción clínica del tamaño tumoral, equiparables a las otras modalidades terapéuticas. Su coste es bajo (25€ por vial).

Todos estos fármacos pueden inducir cierto grado de eritema, inflamación y/o necrosis local tras su administración intralesional. En la literatura científica no se describen diferencias en cuanto a las reacciones locales en la zona de infiltración entre ellos, que, en caso de producirse, suelen ser leves y bien toleradas <sup>67</sup>. Sin embargo, sí se han encontrado diferencias en cuanto al dolor local durante la infiltración, que es muy superior en el caso del 5-fluorouracilo y la bleomicina y hace que estos fármacos se infiltren bajo anestesia local <sup>70</sup>. Según lo publicado, ni el metotrexato ni el interferón requieren el uso previo de anestesia local dada la buena tolerancia a su administración intralesional, sobre todo teniendo en cuenta que la infiltración de anestésicos locales en sí misma asocia también dolor leve o moderado <sup>71</sup>.

La administración intralesional se puede realizar mediante tres posibles técnicas de infiltración <sup>68,69</sup>:

1. Se reparte la cantidad a infiltrar en 5 partes iguales. Se realizan 4 inyecciones tangenciales en la superficie tumoral en cada uno de los cuatro cuadrantes y otra inyección en la base del tumor.
2. Se realizan múltiples inyecciones en la superficie de la periferia tumoral.
3. Se realizan 2-4 inyecciones en la superficie tumoral hasta el “blanqueamiento” completo de la lesión.

Se estima que la pérdida “transtumoral” del fármaco durante la infiltración oscila entre un 30 y un 50% del volumen de inyección, especialmente cuando se trata de lesiones friables. Por esta razón, no es posible cuantificar de forma exacta la dosis de principio activo administrada en cada tratamiento. Todos los estudios revisados en la bibliografía realizan los cálculos de la dosis por tratamiento basándose en la “dosis teórica” administrada, a pesar de que en la mayoría de los casos ésta sobreestima la “dosis real” infiltrada <sup>68,69</sup>.

Los diferentes tratamientos intralesionales descritos han demostrado una reducción significativa del tamaño tumoral en el CEC, lo que simplifica la técnica quirúrgica y mejora el resultado funcional y estético de la misma. Entre ellos, los estudios comparativos disponibles en la literatura científica proponen el metotrexato como mejor opción terapéutica, ya que precisa menos infiltraciones que otros fármacos, es más económico y no requiere anestesia local para su administración <sup>67,70</sup>.

## **2.10 Metotrexato**

El metotrexato (ácido 4-amino-N<sup>10</sup>metil pterogliglutámico) es un análogo del ácido fólico que posee efectos antiproliferativos (citotóxicos), inmunosupresores y antiinflamatorios. Sus propiedades antineoplásicas se deben al bloqueo de la división celular mediante la inhibición competitiva e irreversible de la enzima dihidrofolato reductasa. Esto produce la disminución de la formación de ácidos nucleicos en células T activadas y en queratinocitos <sup>72</sup>. De forma más reciente, se ha comprobado que también aumenta la expresión del gen WWOX, capaz de promover la apoptosis de las células tumorales del carcinoma epidermoide cutáneo mediante la activación de la vía de las caspasas <sup>73</sup>. Sus propiedades antiinflamatorias se deben a la inhibición de la 5-aminoimidazol 4-carboxamida ribonucleótido transformilasa, induciendo un acúmulo intra y extracelular de adenosina, con efectos inhibidores de la inflamación.

Debido a estas diferentes acciones (citotóxicas, inmunosupresoras y antiinflamatorias), el metotrexato es un fármaco ampliamente utilizado en Dermatología en diversas patologías: psoriasis, conectivopatías, dermatitis atópica, enfermedades ampollares, linfomas cutáneos, etc. Para la mayoría de las enfermedades dermatológicas se utilizan dosis bajas de metotrexato (10-25 mg semanales).

Se emplea habitualmente por vía oral o subcutánea, aunque puede administrarse también por vía intramuscular, intravenosa o intralesional. Tras su administración oral, el metotrexato se absorbe de forma rápida en el tracto gastrointestinal (yeyuno proximal) y presenta una biodisponibilidad similar a su administración parenteral cuando se emplean dosis inferiores a 15 mg. Con dosis superiores, la biodisponibilidad tras la administración oral puede descender hasta un 30% como consecuencia de la saturación de los transportadores activos del fármaco desde la luz intestinal <sup>74</sup>. En estos casos, se puede recurrir a su administración subcutánea o parenteral para optimizar el efecto terapéutico.

A nivel sanguíneo, el metotrexato y sus metabolitos primarios activos se transportan principalmente ligados a proteínas, razón por la cual ciertos fármacos capaces de desplazar esta unión (tetraciclinas, sulfamidas, salicilatos, etc.) pueden aumentar su toxicidad <sup>75</sup>. Tiene especial afinidad por las células hepáticas, precursores mieloides, eritrocitos y fibroblastos, donde se transforma en su forma poliglutaminada activa que persiste durante periodos prolongados de tiempo, permitiendo de este modo su administración semanal <sup>76</sup>. Se elimina de manera inalterada principalmente por vía renal, por lo que sus efectos tóxicos pueden verse incrementados en pacientes con insuficiencia renal o que reciban de forma concomitante otras medicaciones capaces de reducir la secreción tubular proximal (salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.) <sup>77</sup>.

Se considera enfermedad renal crónica (ERC) al daño renal mantenido durante más de tres meses, definido por la disminución de la función renal expresada por una tasa de filtración glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc o por otros marcadores directos (lesiones histológicas renales) o indirectos (albuminuria, proteinuria, alteraciones del sedimento) <sup>78</sup>. La FG es ampliamente aceptada como el mejor índice para medir la función renal y se

calcula mediante ecuaciones matemáticas basadas en la creatinina sérica <sup>79</sup>. La clasificación de la ERC se basa en el grado de disminución de la función renal valorada por la FG y reconoce 5 estadios (*Tabla 6*). Los pacientes sometidos a trasplante renal se consideran afectados de ERC, independientemente de los valores de FG o de la presencia de otros marcadores de daño renal <sup>78</sup>.

**Tabla 6. Clasificación de la ERC**

<b>CATEGORÍA ERC</b>	<b>FG</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> sc)	<b>Descripción</b>
<b>CATEGORÍA 1</b>	≥90	Normal
<b>CATEGORÍA 2</b>	60-89	Ligeramente disminuido
<b>CATEGORÍA 3a</b>	45-59	Ligera o moderadamente disminuido
<b>CATEGORÍA 3b</b>	30-44	Moderada o gravemente disminuido
<b>CATEGORÍA 4</b>	15-29	Gravemente disminuido
<b>CATEGORÍA 5</b>	<15	Fallo renal

Se requiere ajuste de dosis de metotrexato en caso de alteración de la función renal y está contraindicado su uso en pacientes con FG por debajo de 10ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc, dado que a pesar de que teóricamente la diálisis elimina el fármaco, se ha descrito una incidencia mayor de efectos secundarios en estos pacientes <sup>80</sup>.

Debido a que la excreción renal es la principal vía de eliminación del metotrexato, las alteraciones en el aclaramiento del fármaco (y, en consecuencia, su toxicidad) se han relacionado de forma directa con la ERC. Por esta razón, los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo de efectos adversos al ser tratados con metotrexato, debido a su peor respuesta de aclaramiento y la consiguiente acumulación del fármaco o sus metabolitos. Por otra parte, el metotrexato es capaz de inducir nefrotoxicidad aguda por depósito del fármaco a nivel tubular en un 2-12% de los pacientes que lo reciben a altas dosis <sup>81</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el metotrexato son los siguientes:



- *Alteraciones gastrointestinales:* náuseas y anorexia. Son dosis-dependientes y se pueden minimizar administrando ácido fólico.
- *Alteraciones mucocutáneas:* habitualmente en forma de mucositis, se reducen también mediante la suplementación con ácido fólico <sup>82</sup>.
- *Alteraciones hepáticas:* generalmente relacionadas con el uso prolongado de metotrexato, pueden manifestarse como elevación de transaminasas, hepatitis esteatósica o cirrosis <sup>83</sup>. La hepatotoxicidad difiere según la enfermedad que está siendo tratada; actualmente hay estudios referentes a patología articular y a psoriasis (en la que se ha descrito un riesgo mayor), aunque no en otras patologías dermatológicas <sup>84</sup>.
- *Alteraciones hematológicas:* leucopenia, trombocitopenia, anemia y, con menor frecuencia, pancitopenia. Ocurren habitualmente al inicio del tratamiento (o si se realiza aumento de dosis) y son más frecuentes cuando existe alteración de la función renal o hipoalbuminemia <sup>85</sup>. La pancitopenia es un efecto adverso raro pero grave. Algunos autores han señalado que el aumento del volumen corpuscular medio y la mucositis pueden comportarse como predictores de pancitopenia, por lo que su aparición debe ser tomada en cuenta <sup>74</sup>. La incidencia de toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento sistémico con metotrexato a dosis bajas es inferior al 5% y en más de la mitad de los casos está relacionada con alteraciones en la función renal. Otros factores que aumentan el riesgo de efectos secundarios hematológicos son el déficit de ácido fólico, la diabetes mellitus, la presencia de infección y el uso concomitante de otros fármacos <sup>86</sup>.
- *Alteraciones pulmonares:* neumonitis aguda y fibrosis pulmonar crónica. Son muy infrecuentes y de carácter idiosincrásico, por lo que no es posible realizar pruebas de cribado para su detección precoz <sup>87</sup>.
- *Infecciones:* por su efecto inmunosupresor, no se debe iniciar tratamiento con metotrexato en caso de infección grave activa. Sin embargo, no aumenta el riesgo de infecciones postoperatorias y no es necesario interrumpir el tratamiento antes de una intervención quirúrgica <sup>88</sup>.
- *Teratogenia:* el metotrexato es un fármaco de categoría X en la gestación, por lo que debe interrumpirse al menos 6 meses antes de la misma. En

hombres puede producir oligospermia (reversible) y mutaciones en la línea germinal, por lo que también debe interrumpirse al menos 6 meses antes de la concepción <sup>89</sup>. Se excreta en la leche materna, razón por la cual no se debe utilizar durante el periodo de lactancia <sup>90</sup>.

Fuera de ficha técnica, el metotrexato se ha empleado en administración intralesional para el tratamiento de linfomas CD 30+, infiltraciones cutáneas por leucemia linfática crónica y CEC <sup>91,92</sup>. La infiltración intralesional de metotrexato consigue altas concentraciones intracelulares del mismo en las células tumorales, dado que dichas células son 100.000 veces más sensibles a su efecto citotóxico que las células sanas. De este modo, ejerce su efecto antineoplásico de forma local, con una absorción sistémica teóricamente muy baja o nula. Esta ausencia de absorción sistémica justifica el excelente perfil de seguridad del MTX-il documentado en la literatura científica. Hasta la fecha, sólo se han comunicado tres casos de efectos adversos en relación con esta vía de administración, todos ellos en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis peritoneal o hemodiálisis <sup>93,94,95</sup>. No se han descrito efectos adversos relacionados con su uso intralesional en pacientes con función renal conservada.

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

---

El CEC es una patología oncológica frecuente cuyo tratamiento se basa fundamentalmente en la cirugía. En las últimas décadas se han probado diferentes tratamientos intralesionales que han demostrado su capacidad para reducir el tamaño tumoral, facilitando de este modo el abordaje quirúrgico posterior. Entre los diferentes principios activos empleados, el metotrexato es el que cuenta con mayor casuística descrita y se propone como fármaco de primera elección <sup>67,70</sup>.

Sin embargo, las referencias bibliográficas existentes respecto a la terapia intralesional son escasas y se encuentran principalmente en forma de casos clínicos y series de casos con estudio retrospectivo. Por otra parte, la mayoría de los tumores descritos no tienen confirmación histológica de la estirpe tumoral, lo que puede cuestionar los resultados cuando se produce una resolución completa de la lesión. Tras una revisión exhaustiva de la literatura científica, sólo hemos podido encontrar dos estudios prospectivos que incluyen un número muy reducido de casos de KA (10 y 14 pacientes respectivamente) y sólo uno de ellos compara los resultados con un grupo control <sup>96, 97</sup>. La serie retrospectiva de mayor tamaño publicada hasta la fecha es la de Moss *et al*, que incluye 73 KA tratados con MTX-il y los compara con un grupo control tratado con cirugía <sup>98</sup>. En lo que se refiere a CEC, la mayor serie documentada es la de Salido *et al*, con 43 CEC tratados de forma neoadyuvante con MTX-il y cirugía frente a un grupo control con tratamiento quirúrgico aislado <sup>99</sup>. El bajo grado de evidencia científica existente hace que los tratamientos intralesionales no se contemplen en ninguna de las principales guías terapéuticas de CEC.

Las pautas descritas para el uso de MTX-il son muy variables, tanto en la dosis del principio activo empleada (2-120 mg por tratamiento) como en el número de infiltraciones realizadas (1-7 sesiones). No obstante, los resultados obtenidos con las diferentes modalidades de administración son muy favorables en cuanto a reducción del tamaño tumoral, seguridad del tratamiento,

simplificación de la técnica quirúrgica y mejoría de los resultados funcionales y cosméticos tras la cirugía. Dada la variabilidad de pautas terapéuticas propuestas, con los datos disponibles actualmente no es posible definir un protocolo de tratamiento estandarizado ni las medidas de control óptimas para el seguimiento del mismo.

En este contexto, consideramos que puede suponer una aportación al estado actual de la cuestión la realización de un estudio prospectivo de cohortes (casos y controles) en el que se compare el uso de MTX-il neoadyuvante a la cirugía en pacientes con CEC frente al tratamiento quirúrgico convencional. Al tratarse de un estudio protocolizado en cuanto a dosis y pauta de administración, así como respecto al control histológico y analítico del mismo, los resultados obtenidos permitirán elaborar conclusiones con mayor grado de evidencia científica respecto a la efectividad y eficiencia de esta terapia neoadyuvante y definir posibles factores condicionantes o predictores de la respuesta terapéutica.

## 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 4.1 HIPÓTESIS

1. El metotrexato intralesional es un tratamiento efectivo en el manejo del carcinoma epidermoide cutáneo ya que consigue reducir el tamaño tumoral, facilitando de este modo el abordaje quirúrgico definitivo y mejorando los resultados cosméticos y funcionales del mismo.
2. El metotrexato intralesional tiene un perfil de seguridad favorable y se puede emplear en pacientes de edad avanzada y con frecuentes comorbilidades.
3. El metotrexato intralesional, además de la reducción del tumor en superficie, es capaz de reducir la profundidad tumoral.

### 4.2 OBJETIVOS

1. Analizar el efecto del metotrexato intralesional sobre el tamaño tumoral en el carcinoma epidermoide cutáneo.
2. Determinar factores predictores de respuesta al tratamiento.
3. Evaluar el perfil de seguridad del tratamiento
4. Valorar la utilidad del estudio ecográfico en la monitorización del efecto del metotrexato intralesional.
5. Describir los cambios histológicos inducidos por el metotrexato intralesional.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 5.1 Centro del estudio

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) es un hospital público perteneciente al Servicio Madrileño de Salud que atiende a una población, como hospital general básico, superior a 300.000 personas. Se trata de un centro de gran volumen asistencial, en el que se realizan más de 31.000 intervenciones quirúrgicas, 14.000 procedimientos quirúrgicos fuera de quirófano, 250.000 urgencias, 5.000 partos, 900.000 consultas y 200 trasplantes de órganos y tejidos cada año. El Hospital dispone de 1.351 camas instaladas y cuenta con la acreditación como Referencia Nacional (CSUR) en varias disciplinas <sup>100</sup>.

El Servicio de Dermatología del HGUGM atiende una media de 5.400 consultas mensuales y realiza más de 250 intervenciones quirúrgicas al mes. Además de las consultas generales, la organización del Servicio cuenta con 14 consultas monográficas. Entre ellas, la unidad de Tumores Cutáneos no Melanoma asume 4 consultas semanales.

### 5.2 Periodo del estudio

El estudio se realizó entre Enero de 2017 y Diciembre de 2018.

### 5.3 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo, unicéntrico, de grupos paralelos, en el que se incluyeron pacientes con CEC recibidos en el Servicio de Dermatología desde enero de 2017 hasta diciembre de 2018. Este estudio fue valorado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, recibiendo la clasificación de *estudio observacional postautorización de*

*seguimiento prospectivo* (EPA-SP). También ha sido evaluado y aprobado por la Comisión de Ética de la Investigación con Medicamentos del HGUGM y, posteriormente, por el Área de Control Farmacéutico y de Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid.

### **5.3.1 Definición de los grupos de estudio**

Los pacientes con CEC de nuestro Área Sanitaria reciben tratamiento y seguimiento en la Unidad de Tumores Cutáneos no Melanoma del HGUGM. Dicha unidad consta de cuatro consultas semanales a cargo de dos Facultativos de Dermatología, en las que se atienden pacientes remitidos desde los Centros de Especialidades y otros Servicios del hospital. No existen diferencias entre las consultas 1 y 2 en cuanto al tipo de población atendida, ya que los pacientes remitidos a las mismas proceden del mismo buzón de pacientes y se distribuyen de forma indistinta entre ambas desde el Servicio de Admisión. En las dos consultas se siguen protocolos de práctica clínica habitual aprobados en nuestro centro. Sin embargo, no existe un único protocolo de actuación en pacientes con CEC. Para el presente proyecto de investigación, los pacientes atendidos en la consulta 1 que cumplieron los criterios del estudio se incluyeron en el **grupo 1 - casos** y recibieron tratamiento neoadyuvante con metotrexato intralesional antes del tratamiento quirúrgico definitivo, siguiendo el protocolo habitual aprobado por la Comisión de Farmacia del HGUGM. Los pacientes atendidos en la consulta 2 que cumplieron los criterios del estudio, se incluyeron en el **grupo 2 - controles** y recibieron tratamiento quirúrgico únicamente (sin neoadyuvancia). El manejo de ambos grupos respecto a pruebas complementarias, tratamiento quirúrgico y seguimiento posterior fue similar y acorde a los protocolos de actuación empleados habitualmente en las consultas monográficas de Tumores Cutáneos No Melanoma del HGUGM.

### 5.3.2 Selección de la población de estudio

#### 5.3.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes > 18 años
- Carcinoma epidermoide cutáneo primario confirmado histológicamente en estadios I y II o estadio III T3N0M0 del AJCC 8ª Edición <sup>47</sup>
- Firma de consentimiento informado

#### 5.3.2.2 Criterios de exclusión

- Hipersensibilidad a metotrexato
- Comorbilidades que contraindican el tratamiento con metotrexato: insuficiencia renal grave ( $FG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2\text{sc}$ ), insuficiencia hepática grave (bilirrubina  $> 5 \text{ mg/dL}$ ), discrasias sanguíneas (hipoplasia de médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia grave), infección activa grave, enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa
- Carcinoma epidermoide localmente avanzado o metastásico: estadios III N<sub>1</sub> y IV del AJCC 8ª Edición <sup>47</sup>
- Recidiva de carcinoma epidermoide cutáneo previo
- Enfermedades genéticas con riesgo elevado de cáncer cutáneo no melanoma (xeroderma pigmentoso, albinismo, epidermólisis ampollosa, etc.)
- Mujeres en edad fértil

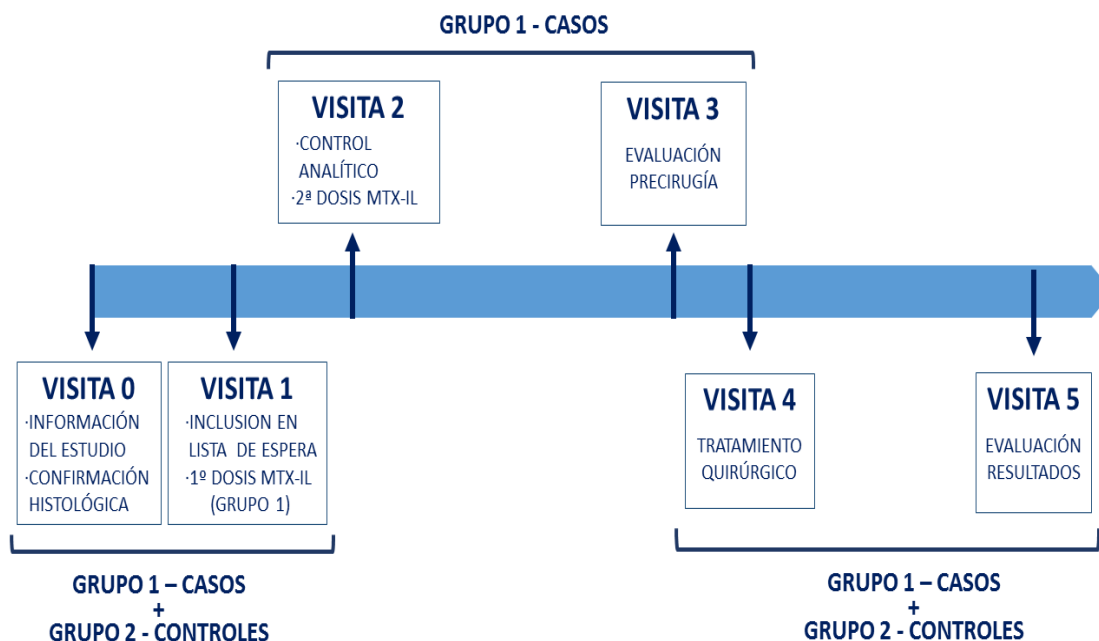
### 5.3.3. Diseño temporal del estudio

El diseño temporal del estudio se ha planteado de la siguiente manera (*Figura 1*):

- **Visita 0** (semana 0): Identificación de pacientes con diagnóstico clínico de CEC que cumplan criterios de inclusión en el estudio y carezcan de criterios de exclusión. Toma de muestra para confirmación histológica y solicitud de analítica sanguínea con hemograma, funciones renal y hepática y hemostasia.



**Figura 1. Diseño temporal del estudio**



**Grupo 1 - casos:** Información sobre las características del estudio observacional y firma de consentimiento informado para su inclusión en el mismo. Información sobre el tratamiento con MTX-il: ventajas, riesgos y expectativas del mismo. Firma de consentimiento informado para administración de tratamiento neoadyuvante con MTX-il.

**Grupo 2 - controles:** Información sobre las características del estudio observacional y firma de consentimiento informado para su inclusión en el mismo.

- **Visita 1** (semana 1): Revisión de resultado histológico de la muestra y analítica realizada en la Visita 0. Inclusión en lista de espera quirúrgica.

**Grupo 1 - casos:** Recogida de datos clínicos: diámetro mayor clínico (*DMc*) y diámetro menor clínico (*dmc*) de la lesión. Estudio ecográfico en lesiones accesibles con determinación de medidas tumorales ultrasonográficas pretratamiento: diámetro mayor ecográfico (*DMe*), diámetro menor ecográfico (*dme*) y espesor tumoral (diámetro vertical: *DV*). Infiltración intralesional de la primera dosis de metotrexato. Solicitud de analítica sanguínea de control.

**Grupo 2 - controles:** Recogida de datos clínicos: diámetro mayor (*DMc*) y diámetro menor (*dmc*) de la lesión.

- **Visita 2** (semana 2): sólo **grupo 1 - casos**. Revisión del paciente y de los resultados de la analítica solicitada en la Visita 1. Toma de mediciones tumorales. Infiltración de segunda dosis de MTX-il. Esta segunda infiltración no se realizó en los siguientes supuestos:

- Presencia de alteraciones analíticas atribuibles al tratamiento con MTX-il.
- Presencia de efectos adversos clínicos atribuibles al tratamiento con MTX-il.
- Resolución clínica de la lesión problema (este supuesto NO excluye el estudio histológico de confirmación).

- **Visita 3** (semanas 4 a 12): sólo **grupo 1 - casos**. Revisión del paciente entre 1 y 4 días antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Toma de medidas clínicas y estudio ecográfico si procede. En caso de resolución clínica completa, estudio histológico para confirmación de la misma y anulación del tratamiento quirúrgico programado en quirófano.

- **Visita 4** (día de la extirpación quirúrgica del tumor): Recogida de datos y realización del procedimiento quirúrgico necesario para garantizar el control oncológico y asegurar el mejor resultado cosmético posible.

- **Visita 5**: Revisión del paciente a las 4 semanas postcirugía. Recogida de datos.

Una vez realizado el tratamiento quirúrgico, el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio se realizó conforme a los protocolos convencionales empleados para el CEC en la Unidad de Tumores Cutáneos no Melanoma del HGUGM (exploraciones complementarias, frecuencia de revisiones, etc.). La frecuencia de las revisiones y las pruebas complementarias solicitadas se ajustaron a la estadificación tumoral en cada caso.

#### **5.4 Tamaño muestral**

Utilizando las estimaciones de efecto sobre la superficie del tumor del trabajo de Salido-Vallejo *et al.*, con cambios prequirúrgicos de  $-0,52\text{cm}^2$  (DE=0,85) para el grupo tratado y de  $0,49\text{cm}^2$  (DE=0,88), se realizó una estimación del tamaño muestral de 28 individuos por grupo, para una potencia del 90% y una seguridad del 99%<sup>99</sup>. Teniendo en cuenta el porcentaje de pérdidas estimado (15%), el número final de sujetos se elevó a 33 casos por grupo. El programa empleado para el cálculo fue el NCSS PASS v. 11 (Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com](http://www.ncss.com)). No obstante, la alta incidencia del CEC hace posible el reclutamiento de un mayor número de pacientes sin comprometer la factibilidad del estudio en el plazo previsto, por lo que se decidió aumentar el número de pacientes por grupo con el fin de facilitar el control de posibles factores de confusión y conseguir una verificación más potente de las condiciones basales y la comparabilidad entre grupos. El número final de pacientes incluidos fue de 100 casos y 100 controles.

#### **5.5 Métodos para la obtención de los datos**

Las exploraciones, pruebas clínicas y procedimientos analíticos necesarios para el estudio se ajustaron a la práctica clínica habitual en ambas cohortes del estudio. Se realizaron mediciones clínicas de las lesiones en el momento de la inclusión en lista de espera quirúrgica y antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Se calculó la superficie tumoral mediante la fórmula  $\pi \times r \times l$  (en nuestro caso:  $\pi \times DMc/2 \times dmc/2$ ), con el objetivo de valorar la respuesta al tratamiento en una única variable y de cuantificar la dosis de fármaco por unidad de superficie para su análisis posterior.

A fin de medir la intensidad del dolor con la mayor reproducibilidad posible entre observadores, se empleó una escala numérica verbal (ENV) para cuantificar la tolerancia a la infiltración del MTX-il. Esta escala, introducida por Downie en 1978, es una de las más comúnmente empleadas en la valoración de la intensidad del dolor<sup>101</sup>. La ENV es un método unidimensional (valora únicamente intensidad) que ha demostrado su validez y concordancia con otras

escalas de medida como la escala analógica visual. Se seleccionó este método por la sencillez y agilidad en el momento de su aplicación<sup>102</sup>. La interpretación de esta medida es la siguiente<sup>103</sup>:

- $\leq 3$ : dolor leve
- 4-7: dolor moderado
- $\geq 8$ : dolor intenso

Se realizó estudio histológico para confirmación diagnóstica y análisis preoperatorio a todos los pacientes. Se recogieron los datos del informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica tras la resección completa. Toda esta información quedó reflejada en la historia clínica del paciente, de donde se extrajeron los datos.

No fue necesaria la cumplimentación de formularios adicionales por parte del paciente.

## **5.6 Descripción de las variables**

### **5.6.1 Datos epidemiológicos**

- Edad
- Sexo
- Inmunosupresión y causa de la misma
- Antecedentes oncológicos
- Tratamiento habitual
- Otras comorbilidades: insuficiencia renal, hipertensión, diabetes mellitus, etc.

### **5.6.2 Datos clínicos**

- Localización de la lesión (zona alto/bajo riesgo)
- Tiempo de evolución (meses)
- Diámetro menor clínico (mm)
- Diámetro mayor clínico (mm)
- Superficie tumoral =  $\pi \times DMc/2 \times dmc/2$  (cm<sup>2</sup>)
- Diámetro menor ecográfico (mm)

- Diámetro mayor ecográfico (mm)
- Diámetro vertical ecográfico (mm)
- Volumen de metotrexato infiltrado (ml)
- Dosis de metotrexato infiltrado (mg)
- Efectos secundarios:
  - Dolor durante infiltración: Escala Numérica Verbal (0-10)
  - Inflamación, necrosis y ulceración locales (+/+++)
  - Alteraciones bioquímicas (funciones renal y hepática)
  - Alteraciones hematológicas
  - Otros efectos secundarios
- Intervalo 1ª infiltración metotrexato intralesional - tratamiento quirúrgico (días)
- Técnica quirúrgica empleada (cierre directo / colgajo / injerto)
- Complicaciones intraoperatorias
- Infección de la herida quirúrgica y tratamiento pautado
- Alteraciones en la cicatrización (dehiscencia de sutura / queloide / cicatriz hipertrófica). Necrosis injerto (parcial / completa).

### 5.6.3 Datos histológicos

- Biopsia de confirmación: subtipo histológico y grado de diferenciación celular
- Pieza quirúrgica completa:
  - Subtipo/s histológico/s
  - Grado de diferenciación celular
  - Profundidad máxima (mm)
  - Afectación de márgenes laterales
  - Afectación de margen profundo
  - Infiltración perineural
  - Infiltración perivascular
  - Infiltrado inflamatorio (subtipo celular y grado +/+++)
  - Otros datos de interés

#### 5.6.4 Datos de seguimiento

- Pruebas de imagen realizadas
  - Tipo de prueba
  - Fecha
  - Hallazgos
- Persistencia tumoral tras cirugía
  - Tratamiento realizado (cirugía / radioterapia)
- Recidiva tumoral
  - Fecha del diagnóstico de la recidiva
  - Tiempo transcurrido desde el tratamiento quirúrgico inicial
  - Tratamiento realizado (cirugía / radioterapia)
- Metástasis
  - Fecha del diagnóstico de la metástasis
  - Tiempo transcurrido desde el tratamiento quirúrgico inicial
  - Localización de la metástasis
  - Tratamiento realizado (cirugía / radioterapia / quimioterapia)
- Exitus
  - Fecha
  - Causa

#### 5.7 Principio activo y técnica de infiltración

Se emplearon jeringas precargadas con 20 mg de metotrexato a concentración de 25 mg/ml (volumen total: 0,8 ml). La medicación fue elaborada por el Servicio de Farmacia del HGUGM. Cada infiltración intralesional se realizó mediante 2 a 4 inyecciones repartidas entre las dos mitades o los cuatro cuadrantes de la superficie tumoral hasta conseguir un “blanqueamiento” de la lesión, con una dosis máxima de 20 mg de metotrexato por sesión. Se realizaron 2 infiltraciones de metotrexato separadas por una semana (visitas 1 y 2), con una dosis máxima de 40 mg de metotrexato por tratamiento.

Dado que se ha estimado una pérdida de fármaco a través de la superficie tumoral durante la infiltración entre un 20 y un 50%, no es posible determinar de

forma exacta la cantidad de metotrexato administrada en cada tratamiento. En nuestro estudio, al igual que en todos los disponibles en la literatura científica, se han realizado los cálculos utilizando la dosis teórica de metotrexato por infiltración, lo que posiblemente ha sobreestimado la cantidad de fármaco administrado <sup>68,69,93</sup>.

## **5.8 Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo conforme a las principales guías clínicas vigentes <sup>41,50,51</sup>. Se realizó cirugía convencional en todos los casos, ya que la cirugía de Mohs no se emplea de forma rutinaria para el tratamiento del CEC en nuestro centro. En el acto quirúrgico, se extirpó la lesión con un margen de seguridad de 3 a 5 mm, según la localización anatómica y el tamaño tumoral. Siempre que fue posible, se efectuó un cierre directo del defecto quirúrgico mediante sutura por planos (reconstrucción simple). En los casos restantes, se procedió a una reconstrucción compleja mediante colgajo o injerto. En ninguno de los pacientes incluidos se realizó cierre por segunda intención.

## **5.9 Estudio histológico**

Todos los pacientes del estudio tienen confirmación histopatológica del diagnóstico de CEC, ya que se trataba de un criterio de inclusión en el mismo. En todos se realizó también un examen histológico completo tras el tratamiento quirúrgico definitivo, precedido o no de la administración de MTX-il, según la cohorte correspondiente. La valoración de las muestras se hizo de forma ciega por el mismo anatomopatólogo en todos los casos.

### **5.10. Análisis estadístico**

Los datos se procesaron mediante una base de datos en formato Microsoft Excel que posteriormente fue importada para su tratamiento estadístico en el programa IBM SPSS versión 23 (Chicago, Illinois, USA). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizaron: media (junto con la desviación estándar), mediana y rango. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas, expresadas en porcentaje.

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron mediante T de Student o ANOVA. Alternativamente, se emplearon las pruebas no-paramétricas Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney en caso de tamaños muestrales pequeños por estratificación o distribuciones no normales. Para el análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se utilizaron la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. La correlación entre variables cuantitativas se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Los gráficos que se presentan fueron realizados mediante el programa de Excel y el programa estadístico SPSS.

### **5.11 Aspectos éticos y protección de datos**

El MTX-il en el tratamiento del CEC se utiliza con indicación fuera de ficha técnica. La Comisión de Farmacia del HGUGM aprobó en 2016 un protocolo de administración de esta terapia elaborado por nuestro Servicio, que se emplea desde entonces como práctica clínica habitual.

El presente estudio fue evaluado y aprobado por la Comisión de Ética de la Investigación con Medicamentos del HGUGM y se realizó cumpliendo las normas de dicho Comité y de la Declaración de Helsinki de 1975.



El anonimato del paciente se mantuvo en todo momento por parte del investigador mediante la asignación de un código a cada sujeto que se corresponde con el número de reclutamiento correlativo. Se han respetado las normas de seguridad y confidencialidad establecidas, propias para este tipo de estudios.

#### **5.12 Limitaciones del estudio**

Se trata de un estudio abierto sin ocultación y sin grupo control tratado con placebo. No obstante, los principales factores analizados son datos objetivos (tamaño y profundidad de la lesión) en los que el conocimiento del tratamiento por parte del paciente no tiene posibilidad de sesgo. Por otra parte, tanto el anatomopatólogo implicado en el estudio de las piezas como el investigador encargado de la medición final de la lesión el día de la extirpación quirúrgica han sido ciegos respecto a la realización del tratamiento neoadyuvante con metotrexato intralesional.

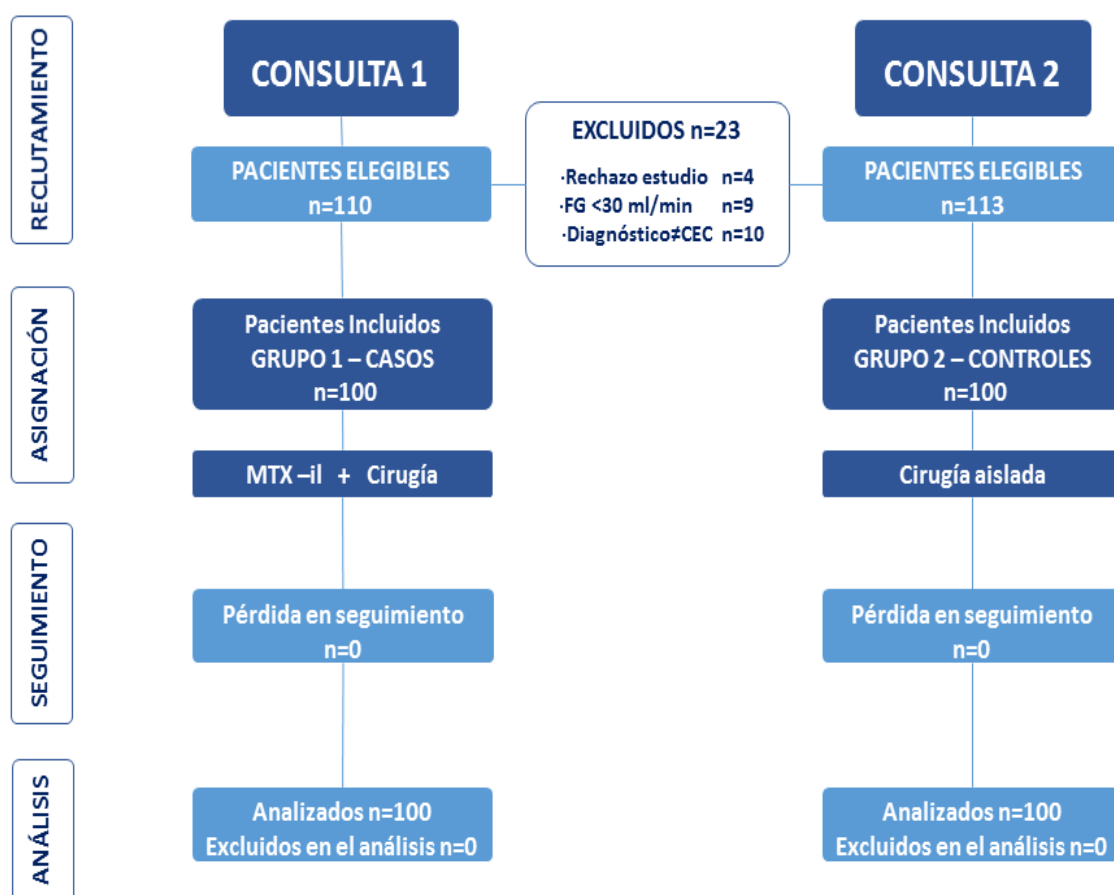
## 6. RESULTADOS

Se seleccionaron 223 pacientes elegibles con diagnóstico clínico de CEC en las consultas implicadas en el estudio. De ellos, 23 fueron excluidos: 10 por diagnóstico histológico distinto de CEC, 9 por  $FG \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2\text{sc}$  y 4 por rechazo del estudio.

Finalmente se incluyeron 200 pacientes con CEC: 100 casos, que recibieron tratamiento neoadyuvante con MTX-il antes de la cirugía (**Grupo 1 - casos**) y 100 controles que recibieron únicamente tratamiento quirúrgico (**Grupo 2 - controles**).

El diagrama de flujo del estudio se recoge en la *Figura 2*.

**Figura 2. Diagrama de flujo del estudio**



Se analizaron las características basales de ambas cohortes para garantizar su comparabilidad: edad, sexo, antecedentes médicos, dimensiones tumorales iniciales, localización de la lesión, grado de diferenciación y subtipo histológico en muestra de biopsia e intervalo de tiempo transcurrido entre la inclusión en el estudio y el tratamiento quirúrgico definitivo. No se encontraron diferencias estadísticas en ninguna estas variables (*Tabla 7*).

**Tabla 7. Características basales de ambas cohortes**

	<b>GRUPO 1 – CASOS n=100</b>	<b>GRUPO 2 – CONTROLES n=100</b>	<b>P</b>
<b>Sexo (n)</b> Hombres Mujeres	60 40	69 31	NS
<b>Edad (media/DS)</b> Años	80,3(10,1)	80,6(10,7)	NS
<b>Localización (n)</b> Facial Cuero cabelludo Extremidades Alto riesgo (labio/auricular) Tronco	50 18 16 14 2	47 18 17 16 2	NS
<b>Inmunosupresión (n)</b>	5	7	NS
<b>Insuficiencia renal (n)</b> FG 30-60 ml/min	29	32	NS
<b>Alteraciones bioquímica hepática (n)</b>	8	7	NS
<b>Antecedentes oncológicos (n)</b>	<b>57</b> cutáneos <b>26</b> extra cutáneos	<b>61</b> cutáneos <b>33</b> extra cutáneos	NS
<b>DMc inicial</b> media (DS) mm	16,63(8,01)	14,44(7,89)	NS
<b>dmc inicial</b> media (DS) mm	14,07(7,10)	11,99(6,17)	NS
<b>Área tumoral inicial</b> media(DS) cm <sup>2</sup>	2,26(2,65)	1,72(2,12)	NS
<b>Demora cirugía (media/DS)</b> Días	49,7(18,6)	50,8(19,9)	NS

NS: no significativa; DS: desviación estándar

## 6.1 Variables demográficas

La media de edad de los pacientes del **grupo 1 - casos** fue de  $80,3 \pm 10,1$  años (48-98), con una distribución por sexos de 40 mujeres y 60 hombres. La media de edad del **grupo 2 - controles** fue de  $80,6 \pm 10,7$  años, con 31 mujeres y 69 hombres. No se hallaron diferencias significativas entre estas variables.

## 6.2 Localización de las lesiones

En el **grupo 1 - casos** la localización más frecuente fue la región facial (50%), seguida de cuero cabelludo (18%), extremidades (16%), zonas de alto riesgo (14%: 7% labio y 7% pabellón auricular) y tronco (2%). En el **grupo 2 - controles** se mantuvo el mismo orden respecto a la localización, con un 47% de lesiones en región facial, un 18% en cuero cabelludo, 17% en extremidades, un 16% en zonas de alto riesgo (7% labio y 9% pabellón auricular) y 2% en tronco. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en ninguna de estas variables.

## 6.3 Antecedentes médicos

En cuanto a los antecedentes médicos, en el **grupo 1 - casos** un 5% de los pacientes eran inmunodeprimidos (3% por patología hematológica y 2% por trasplante de órgano sólido). En el **grupo 2 - controles** presentaban inmunosupresión un 7% de los pacientes (4% por patología hematológica y 3% por trasplante de órgano sólido). No se encontraron diferencias respecto a estas variables entre ambos grupos.

Se incluyeron 62 casos con insuficiencia renal crónica de categoría 3 (FG 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc): 29 en el **grupo 1 - casos** y 32 en el **grupo 2 - controles**, sin diferencia significativa en cuanto a la distribución de esta variable entre ambas cohortes. En el **grupo 1 - casos** no se produjo ningún cambio en la función renal (FG y creatinina) tras la administración del tratamiento neoadyuvante ni ninguna alteración hematológica asociada.

Se incluyeron 15 casos con alteraciones leves de la función hepática: 8 en el **grupo 1 - casos** y 7 en el **grupo 2 - controles**. No existieron diferencias

significativas en cuanto a la distribución de este subgrupo de pacientes entre ambas cohortes. Ningún caso del estudio presentó elevación de los niveles de bilirrubina por encima de 1,3 mg/dl. En el **grupo 1 - casos**, el estudio analítico pretratamiento demostró las siguientes alteraciones en el perfil hepático: 3 pacientes con elevaciones aisladas de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) de carácter leve (valores de 69,117 y 146 mg/ml, respectivamente); 4 pacientes con elevaciones conjuntas de GGT y fosfatasa alcalina (FA), también de grado leve, con valores comprendidos entre 77 y 118 mg/ml para la GGT y entre 150 y 191 mg/ml para la FA; 1 paciente con elevación conjunta de alanino aminotransferasa (GPT) (83 mg/ml) y aspartato aminotransferasa (GOT) (34 mg/ml) de grado leve. No se produjo ninguna alteración significativa en la función hepática en el estudio analítico de control tras la administración del tratamiento.

Respecto a los antecedentes oncológicos, en el **grupo 1 - casos** un 57% había presentado neoplasias cutáneas malignas previas (26% CBC, 9% CEC, 19% CBC+CEC, 3% MM) y un 26%, neoplasias no cutáneas. En el **grupo 2 - controles**, un 61% tenía antecedentes de neoplasias cutáneas malignas (27% CBC, 12% CEC, 21% CEC+CBC, 1% MM) y un 33% de neoplasias no cutáneas. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para estas variables.

En cuanto a antecedentes relevantes ante un acto quirúrgico, en el **grupo 1 - casos** un 22% recibía tratamiento anticoagulante y un 7% era portador de marcapasos; en el **grupo 2 - controles**, un 17% de pacientes tenía tratamiento anticoagulante y un 7% portaba marcapasos. Ninguna de estas variables presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes.

#### **6.4 Dimensiones tumorales iniciales**

En el **grupo 1 - casos**, la superficie tumoral inicial fue de  $2,26 \pm 2,65 \text{ cm}^2$  (0,28-19,44), con un diámetro mayor clínico (*DMc*) de  $16,63 \pm 8,01 \text{ mm}$  (6-55) y un diámetro menor clínico (*dmc*) de  $14,07 \pm 7,10 \text{ mm}$  (6-45). En el **grupo 2 - controles**, la superficie tumoral fue de  $1,72 \pm 2,12 \text{ cm}^2$  (0,13-16,41), con un *DMc* de  $14,44 \pm 7,89 \text{ mm}$  (4-55) y un *dmc* de  $11,99 \pm 6,17 \text{ mm}$  (4-38). No se encontraron diferencias significativas en estas variables entre ambos grupos.

## 6.5 Demora del tratamiento quirúrgico

La demora entre la inclusión en la lista de espera quirúrgica y el tratamiento quirúrgico definitivo fue de  $49,7 \pm 18,6$  días (12-95) en el **grupo 1 - casos**. En el **grupo 2 - controles**, esta demora fue de  $50,8 \pm 19,9$  días (13-91). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

## 6.6 Modificación de las dimensiones tumorales

Se analizó la modificación de las dimensiones tumorales desde la inclusión en el estudio hasta el tratamiento quirúrgico definitivo. Los datos comparativos entre ambas cohortes se recogen en la *Tabla 8*.

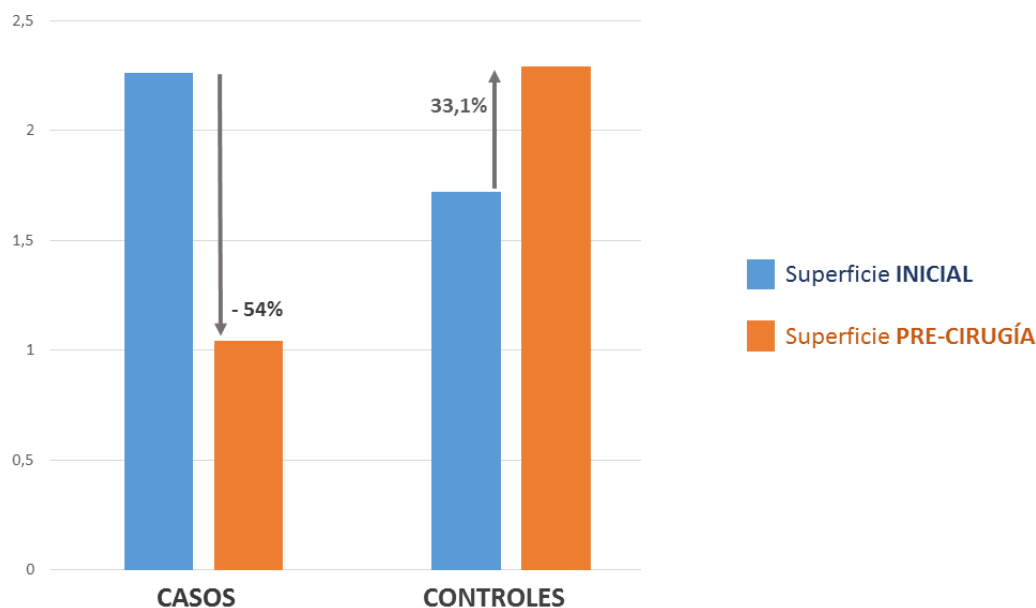
**Tabla 8. Modificación de las dimensiones tumorales desde la inclusión en el estudio hasta el tratamiento quirúrgico definitivo**

	GRUPO 1 – CASOS n=100	GRUPO 2 – CONTROLES n=100	P
<b>DMc inicial</b> media (DS) mm	16,63 (8,01)	14,44 (7,89)	NS
<b>dmc inicial</b> media (DS) mm	14,07 (7,10)	11,99 (6,17)	NS
<b>Área tumoral inicial</b> media (DS) cm <sup>2</sup>	<b>2,26 (2,65)</b>	<b>1,72 (2,12)</b>	NS
<b>DMc pre-cirugía</b> media (DS) mm	7,91 (9,87)	16,70 (8,83)	<0,0001
<b>dmc pre-cirugía</b> media (DS) mm	6,59 (8,44)	13,68 (7,57)	<0,0001
<b>Área tumoral pre-cirugía</b> media (DS) cm <sup>2</sup>	<b>1,04 (2,41)</b>	<b>2,29 (3,03)</b>	<0,0001
<b>Modificación DMc</b> media (DS)/diferencia porcentual mm / %	-8,72 (6,09) /-52,4%	2,27 (3,74) /15,7%	<0,0001
<b>Modificación dmc</b> media (DS)/diferencia porcentual mm / %	-7,48 (5,34) /-53,3%	1,69 (3,40) /14,1%	<0,0001
<b>Modificación área tumoral</b> media (DS)/diferencia porcentual cm <sup>2</sup> /%	<b>-1,22 (1,70) /-54%</b>	<b>0,57 (1,36) /33,1%</b>	<0,0001

DMc: diámetro mayor clínico; dmc: diámetro menor clínico; NS: no significativa; DS: desviación estándar

En el **grupo 1 - casos**, la superficie tumoral media en el momento de la cirugía fue de  $1,04 \pm 2,41 \text{ cm}^2$  (0-12,57), con un *DMc* de  $7,91 \pm 9,87 \text{ mm}$  (0-45) y un *dmc* de  $6,59 \pm 8,44 \text{ mm}$  (0-40), mientras que en el **grupo 2 - controles**, fue de  $2,29 \pm 3,03 \text{ cm}^2$  (0,13-14,14), con un *DMc* de  $16,70 \pm 8,83 \text{ mm}$  (4-55) y un *dmc* de  $13,68 \pm 7,57 \text{ mm}$  (4-53). Se encontró diferencia estadísticamente significativa para todas estas variables con  $p < 0,0001$ . Por tanto, en el **grupo 1 - casos** se obtuvo una reducción media de la superficie tumoral del 54% respecto a la superficie inicial, mientras que en el **grupo 2 - controles** se objetivó un incremento medio del 33,1% respecto a las dimensiones iniciales (*Figura 3*). Esto supone una diferencia entre ambas cohortes respecto a la superficie tumoral prequirúrgica del 87,1% que fue estadísticamente significativa con  $p < 0,0001$ .

**Figura 3. Modificación superficie tumoral ( $\text{cm}^2$ ) en casos y controles**



## 6.7 Tratamiento quirúrgico

En el **grupo 1 - casos** se resolvió el defecto quirúrgico mediante reconstrucción simple (cierre directo) en un 85% de los casos y mediante reconstrucción compleja en un 15% (11% colgajo, 4% injerto). En el **grupo 2 - controles**, se realizaron reconstrucciones simples en un 60% de los pacientes y reconstrucciones complejas en un 40% (31% colgajo, 9% injerto). El test de chi-

cuadrado demostró diferencias significativas en estas variables entre ambos grupos con  $p<0,0001$ . La *Tabla 9* muestra la distribución de reconstrucciones simples y complejas según la localización de la lesión en ambos grupos.

**Tabla 9. Tipo de reconstrucción quirúrgica según localización**

	GRUPO 1 – CASOS n=100	GRUPO 2 – CONTROLES n=100	P
<b>RECONSTRUCCIÓN SIMPLE (n)</b>	<b>85</b>	<b>60</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Facial	47	32	
Cuero cabelludo	14	8	
Extremidades	13	9	
Alto riesgo (labio/auricular)	11	10	
Tronco	1	1	
<b>RECONSTRUCCIÓN COMPLEJA (n)</b>	<b>15</b>	<b>40</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>COLGAJO</b>	<b>11</b>	<b>31</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Facial	3	14	
Cuero cabelludo	2	5	
Extremidades	2	4	
Alto riesgo (labio/auricular)	3	6	
Tronco	1	2	
<b>INJERTO</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Facial	1	3	
Cuero cabelludo	2	4	
Extremidades	1	2	
Alto riesgo (labio/auricular)	0	0	
Tronco	0	0	

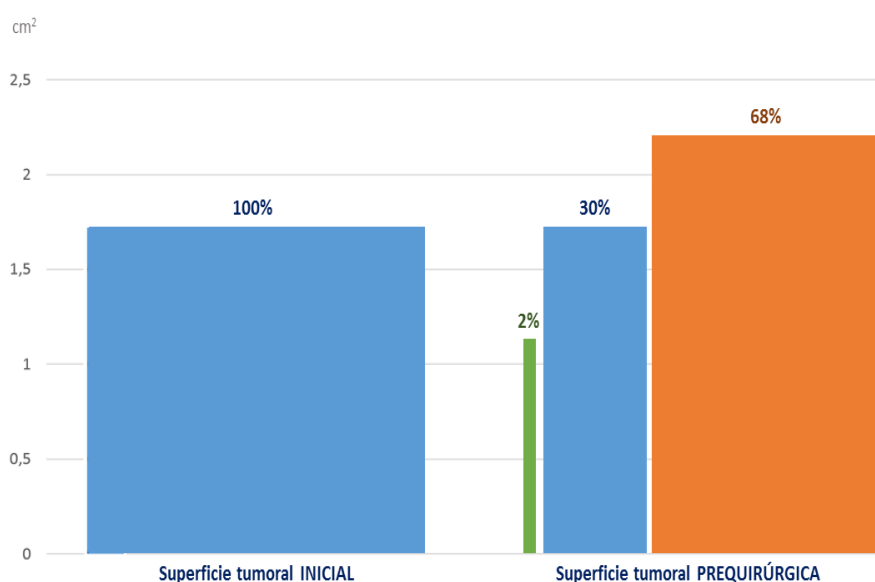
Respecto a la evolución de la herida quirúrgica, en el **grupo 1 - casos**, 2 pacientes presentaron complicaciones: 2 dehiscencias de sutura y 1 infección de la herida asociada a dehiscencia. En el **grupo 2 - controles**, 9 pacientes presentaron complicaciones de la herida quirúrgica: 3 dehiscencias de sutura, 3 infecciones de la herida quirúrgica y 3 ambas. Esta diferencia resultó significativa con  $p<0,001$ .



## 6.8 CONTROLES: cohorte de pacientes con tratamiento quirúrgico exclusivo

En el **grupo 2 - controles** el área tumoral inicial media fue de  $1,71 \pm 2,12$  cm<sup>2</sup>. En un 68% de los casos, ésta se incrementó desde la primera visita hasta la fecha de la cirugía, en un 30% se mantuvo estable y en un 2% se redujo. El aumento medio la superficie tumoral fue de  $0,57 \pm 1,36$  cm<sup>2</sup> (*Figura 4*). Se produjo resolución histológica completa del tumor en un 1% de los casos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,0001$  en la comparación de todas estas variables con el **grupo 1 - casos**.

*Figura 4. Modificación de la superficie tumoral en cohorte de controles*



## 6.9 CASOS: cohorte de pacientes en tratamiento con MTX-il neoadyuvante

Se consiguió respuesta al tratamiento neoadyuvante en el **grupo 1 - casos** en un 93% de los pacientes (*Figura 5*), con un 7% de casos no respondedores. La dosis media de metotrexato por tratamiento fue de  $37,72 \pm 5,12$  mg. Un 74% de los pacientes desarrolló eritema perilesional tras la infiltración de MTX-il: un 96% de tipo leve y un 4% de tipo moderado. En un 47% de los pacientes se objetivó necrosis parcial de la lesión. No se produjo ulceración de las lesiones en ningún caso. En la ENV para valoración del dolor

asociado a la infiltración de MTX-il, se obtuvo una puntuación media de  $2,7 \pm 1,3$ . No se precisaron tratamientos adicionales para el manejo de estos eventos (reacciones locales y dolor). No se registraron otras alteraciones potencialmente relacionadas con el tratamiento con MTX-il en ninguno de los pacientes incluidos.

**Figura 5. Evolución clínica tras infiltración de MTX-il**



Se compararon las variables del estudio entre pacientes respondedores ( $n=93$ ) y no respondedores ( $n=7$ ). No se hallaron diferencias respecto a edad, sexo, localización de la lesión, antecedentes de inmunosupresión, dosis total de metotrexato administrada ni tiempo de demora hasta el tratamiento quirúrgico definitivo. Sin embargo, todas las variables referidas a las dimensiones tumorales (diámetros, área tumoral y dosis de fármaco por unidad de superficie) presentaron diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,0001$  (*Tablas 10 y 11*).

**Tabla 10. Pacientes respondedores frente a no respondedores: variables cualitativas**

	RESPONDEDORES n=93	NO RESPONDEDORES n=7	P
<b>Edad</b> (años) media (DS)	80,3(10,2)	83,1(8,7)	NS
<b>Localización</b> (n)			
Facial	48	2	NS
Cuero cabelludo	16	2	
Extremidades	16	0	
Alto riesgo (labio/auricular)	13	1	
Tronco	0	2	
<b>Inmunosupresión</b> (n)	5	0	NS

NS: no significativa

**Tabla 11. Pacientes respondedores frente a no respondedores: variables cuantitativas**

	<b>RESPONDEDORES n=93</b>	<b>NO RESPONDEDORES n=7</b>	<b>P</b>
<b>Dosis metotrexato</b> media (DS) mg	37,54(5,27)	40(0)	NS
<b>Dosis por unidad de superficie</b> media (DS) mg/cm <sup>2</sup>	<b>36,48 (28,45)</b>	<b>9,09(6,12)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DMc inicial</b> media (DS) / mm	15,75(7,33)	28,29(7,97)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>dmc inicial</b> media (DS) / mm	13,18(6,19)	25,86(8,37)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DV inicial*</b> media (DS) / mm	5,16(2,39)	11,83(3,91)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Área tumoral inicial</b> media (DS) cm <sup>2</sup>	<b>1,96(2,34)</b>	<b>6,18(3,50)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DMc pre-cirugía</b> media (DS) / mm	6,11(7,16)	31,86(10,19)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>dmc pre-cirugía</b> media (DS) / mm	4,92(5,57)	28,71(9,30)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DV pre-cirugía*</b> media (DS) / mm	1,59(1,94)	11,17(3,48)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Área tumoral precirugía</b> media (DS) / cm <sup>2</sup>	<b>0,54(1,12)</b>	<b>7,80(4,45)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Modificación DMc</b> media (DS)/% mm/%	-9,65(5,05)/-61,3%	3,57(5,56)/12,6%	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Modificación dmc</b> media (DS)/% mm/%	-8,26(4,64)/-62,6%	2,86(2,61)/11%	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Modificación DV*</b> media (DS)/% mm/%	-3,57(2,14)/-69,2%	0,67(3,42)/5,7%	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Modificación área tumoral</b> media (DS)/% cm <sup>2</sup> /%	<b>-1,43(1,47)/-73%</b>	<b>1,62(2,18)/26,2%</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Demora cirugía</b> media (DS) días	50,3(18,8)	42,1(13,5)	NS

NS: no significativa

\*Pacientes con estudio ecográfico: n=68 respondedores, n=6 no respondedores

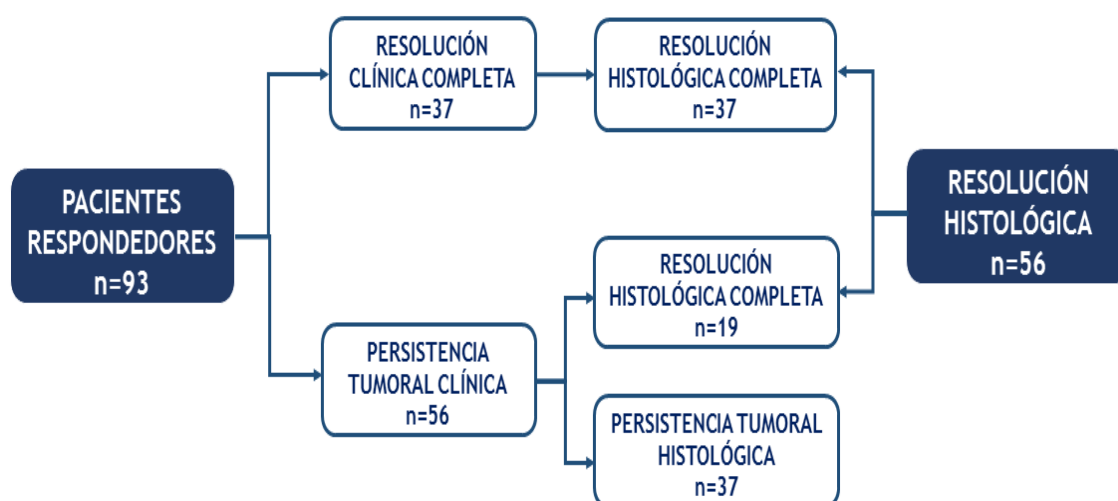
### 6.9.1 Pacientes respondedores

En pacientes respondedores (n=93) la dosis media de metotrexato por tratamiento fue de 37,54±5,27 mg y el intervalo medio entre la primera infiltración de MTX-il y el tratamiento quirúrgico definitivo fue de 50,3±18,8 días (12-95). Las medidas clínicas iniciales medias fueron 15,75±7,33 mm para el *DMc* y 13,18±6,19 mm para el *dmc*. La profundidad tumoral, medida ecográficamente, se recogió como *DV* y registró un valor medio inicial de 5,16±2,39 mm. La disminución media del *DMc* fue de 9,65±5,05 mm, lo que supone un 61,3% de

reducción global respecto a la medida inicial; en el caso del *dmc*, se objetivó una reducción de  $8,26 \pm 4,64$  mm, que corresponde a un 62,6% respecto a la medida pretratamiento neoadyuvante. El *DV* se redujo una media de  $3,57 \pm 2,14$  mm, lo que representa una reducción del 69,2% respecto a su valor inicial. En cuanto a la superficie tumoral, el área media pretratamiento fue de  $1,96 \pm 2,34$  cm<sup>2</sup> (0,28-19,44) y el área media prequirúrgica fue de  $0,54 \pm 1,12$  cm<sup>2</sup> (0-9,12), lo que supone una reducción del 73% respecto a su valor inicial.

Se consiguió la resolución histológica completa del CEC con el tratamiento neoadyuvante antes del tratamiento quirúrgico definitivo en un 60,2% de los casos (56 pacientes) (*Figura 6*). De ellos, el 66,1% (37 pacientes) presentó resolución clínica completa tras el tratamiento neoadyuvante, mientras que en el restante 33,9% (19 pacientes) se apreciaba lesión residual de aspecto inflamatorio antes de la cirugía; en estos casos, la lesión residual tuvo un *DMc* medio de  $7,05 \pm 3,17$  mm (2-12) y un *dmc* medio de  $5,68 \pm 2,92$  mm (1-12) (*Figura 7*).

**Figura 6. Resolución clínica e histológica tras MTX-il**



**Figura 7. Persistencia clínica con resolución histológica tras MTX-il**



### 6.9.2 Pacientes no respondedores

Un 7% de los pacientes no obtuvo respuesta tras la infiltración de MTX-il (pacientes no respondedores). Todos recibieron un total de 40 mg de metotrexato por tratamiento (dosis máxima prevista en el estudio). El intervalo medio entre la primera infiltración de MTX-il y el tratamiento quirúrgico definitivo fue de  $42,1 \pm 13,5$  días (22-65). En todos los casos se consiguió la reducción en alguno de los diámetros en superficie en los días posteriores a la administración del MTX-il, aunque estos se incrementaron de nuevo en el tiempo de espera hasta la cirugía (*Figura 8*).

**Figura 8. Evolución clínica tras tratamiento con MTX-il en paciente no respondedor**



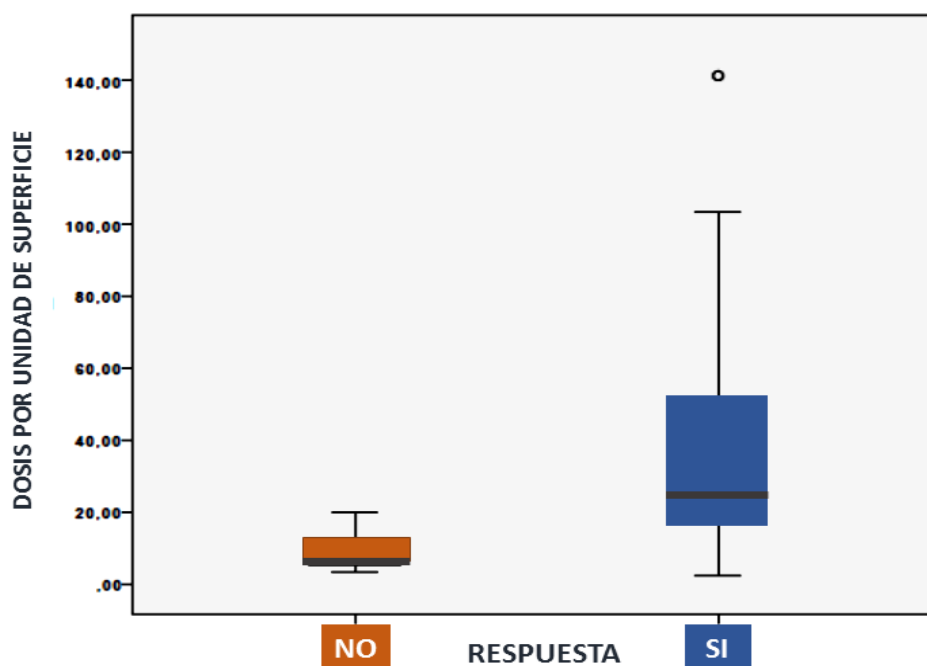
Las medidas tumorales iniciales medias en pacientes no respondedores fueron  $28,29 \pm 7,97$  mm para el DMc,  $25,86 \pm 8,37$  mm para el dmc y  $11,83 \pm 3,91$  mm para el DV. En estos casos, las medidas de los diámetros tumorales en superficie (tanto clínicos como ecográficos) en el momento de la cirugía, se incrementaron o mantuvieron constantes respecto a los valores basales. Sin embargo, un 42,9% consiguió reducir el DV a pesar del aumento en los diámetros en superficie (disminución media de  $3,23 \pm 1,66$  cm). El restante 57,1% incrementó también la medida ecográfica del espesor tumoral, con un aumento medio de  $1,9 \pm 2,6$  mm. Respecto a la superficie tumoral, el área media pretratamiento fue de  $6,18 \pm 3,50$  cm<sup>2</sup> (2,01-11,94) y el área media prequirúrgica fue de  $7,80 \pm 4,45$  cm<sup>2</sup> (2,54-12,87), lo que supone un incremento en la misma del 26,2%.

### **6.9.3 Factores diferenciales entre pacientes respondedores y no respondedores**

Todas las variables relativas al tamaño tumoral (diámetros, superficie y dosis de metotrexato por cm<sup>2</sup>) presentaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes respondedores y no respondedores con  $p < 0,0001$ . El análisis univariante demostró una relación directamente proporcional entre la dosis de fármaco por unidad de superficie (variable dependiente del tamaño tumoral) y la respuesta terapéutica: a mayor dosis de fármaco por cm<sup>2</sup>, mayor probabilidad de respuesta terapéutica (*Figura 9*). Dado que el protocolo del estudio no contemplaba el ajuste de dosis de metotrexato por tamaño tumoral, se observó una relación inversamente proporcional entre el tamaño y la respuesta terapéutica, ya que el aumento del tamaño tumoral implicó una disminución de la dosis de fármaco por unidad de superficie.



**Figura 9. Correlación entre respuesta terapéutica y dosis por unidad de superficie tumoral**



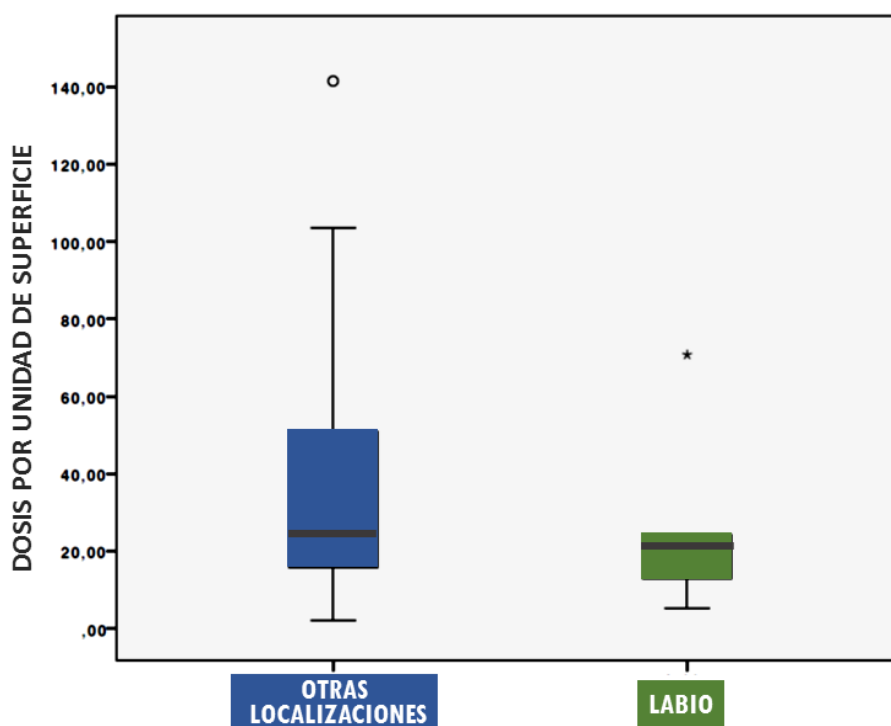
Se analizó la correlación entre las dimensiones tumorales (diámetro mayor) y la respuesta terapéutica. El 100% de los tumores con diámetro mayor  $\leq 15$  mm respondió al tratamiento, alcanzando la resolución completa un 72,2% de los mismos. Por encima de esta medida, la tasa y el grado de respuesta fueron disminuyendo de forma proporcional al aumento del diámetro mayor. La dosis de metotrexato por unidad de superficie demostró una relación directamente proporcional tanto al porcentaje como al grado de respuesta: a mayor dosis de fármaco por  $\text{cm}^2$ , mayor porcentaje de respuestas terapéuticas y resoluciones completas. El 100% de tumores que recibieron dosis  $\geq 20,05$   $\text{mg}/\text{cm}^2$  respondió al tratamiento con MTX-il. La [Tabla 12](#) muestra la relación entre el tamaño tumoral (diámetro mayor) y la respuesta terapéutica observada en nuestro estudio.

**Tabla 12. Correlación entre tamaño, dosis y respuesta terapéutica**

DIÁMETRO MAYOR (mm)	SUPERFICIE TUMORAL MEDIA (cm <sup>2</sup> )	NÚMERO PACIENTES (n)	DOSIS MEDIA POR UNIDAD SUPERFICIE (mg/cm <sup>2</sup> )	RESPUESTA TERAPÉUTICA (%)	RESOLUCIÓN COMPLETA (%)
≤ 15	0,90 (0,43)	54	36,92 (50,80)	100	72,2
16-20	2,08 (0,36)	23	18,8 (4,20)	95,6	43,5
21-25	3,26 (0,62)	10	12,43 (2,80)	90	41,9
>26	7,47 (4,23)	13	6,43 (2,56)	61,5	15,4

Se analizó la correlación entre tasa y grado de respuesta terapéutica y la localización de los tumores (región facial, cuero cabelludo, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores) y se ajustaron por dosis de metotrexato por cm<sup>2</sup>. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre estas variables. Sin embargo, los tumores de labio (n=7) presentaron una mayor reducción porcentual que los de otras localizaciones (82,3% frente al 54% de la cohorte global) con una dosis por unidad de superficie proporcionalmente menor, con p=0,093 (*Figura 10*).

**Figura 10. Dosis por unidad de superficie tumoral en localización en labio vs otras localizaciones**



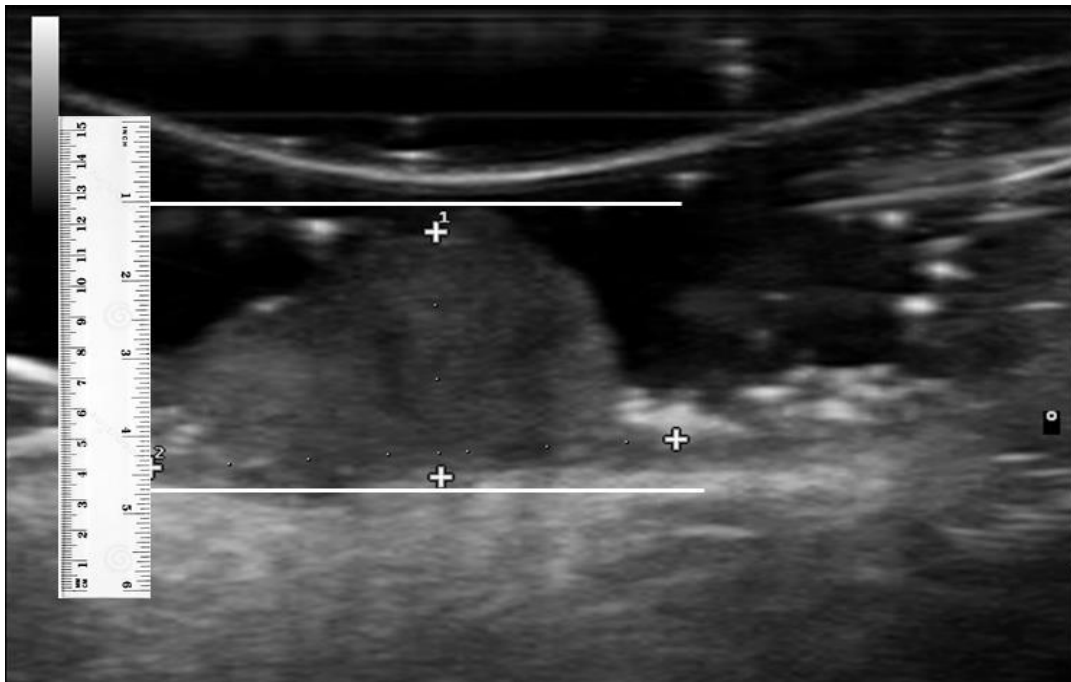


#### 6.9.4 Estudio ecográfico

En 74 pacientes del **grupo 1 - casos**, se realizó estudio ecográfico; en los restantes 26 pacientes no se pudo llevar a cabo por dificultades técnicas secundarias a la localización de las lesiones. No se realizó estudio ecográfico en ningún paciente del **grupo 2 - controles**.

Se realizaron tres medidas ecográficas: diámetro mayor (DMe), diámetro menor (dme) y profundidad tumoral, que se recogió como diámetro vertical (DV) (*Figura 11*).

*Figura 11. Medición ecográfica del espesor tumoral (DV)*



La *Tabla 13* indica la comparación entre las medidas clínicas y las medidas ecográficas en superficie.

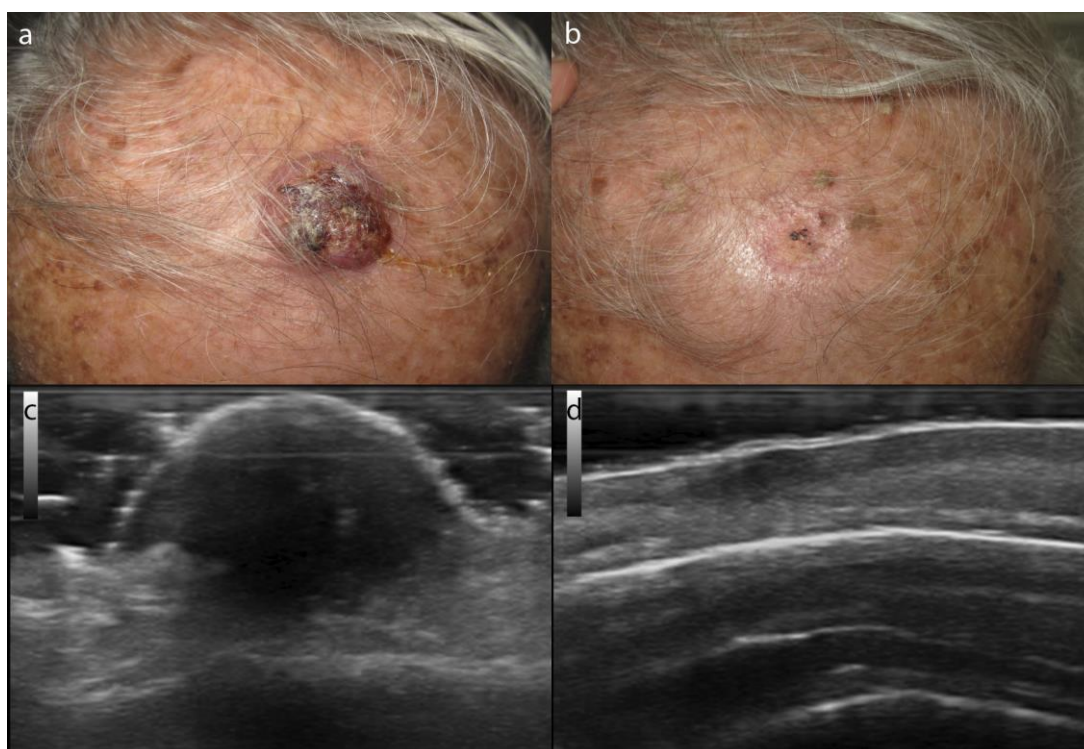
**Tabla 13. Medidas clínicas frente a medidas ecográficas**

	DMc		Dme		dmc		dme	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
MEDIA(DS) mm	16,7 (8)	8,6 (9,7)	15,8 (5)	6,8 (6,6)	14,2 (7,1)	7,3 (8,6)	13,5 (4,3)	5,8 (5,8)
RANGO (mín-máx)	6-55	0-40	6,8-55,2	0-40,4	6-45	0-40	6,3-45,4	0-40,4
REDUCCIÓN (%)	50,3%		57,2%		50,1%		57,2%	
SOBRE ESTIMACIÓN ECO media(DS) mm	0,83 (1,22)				0,88 (1,23)			
ÍNDICE CORRELACIÓN PEARSON (R)	PRE	0,971			PRE		0,949	
	POST	0,998			POST		0,998	

DMc: diámetro mayor clínico; Dme: diámetro mayor ecográfico; dmc: diámetro menor clínico; dme: diámetro menor ecográfico; DV: diámetro vertical ecográfico; NS: no significativa

En la comparación de las medidas en superficie, el estudio pretratamiento con MTX-il demostró una sobreestimación de las mediciones ecográficas respecto a las clínicas en un 92,6% de los casos, con una sobreestimación media de  $0,83 \pm 1,22$  mm en el diámetro mayor y de  $0,88 \pm 1,23$  mm en el diámetro menor. Todos los pacientes con disminución en las medidas clínicas en superficie presentaron una disminución correlativa en las medidas ecográficas (*Figura 12*). El índice de correlación de Pearson (R) entre las medidas clínicas y ecográficas pretratamiento fue de 0,971 para el diámetro mayor y de 0,949 para el diámetro menor ( $p < 0,0001$ ). El índice de correlación de Pearson entre las medidas clínicas y ecográficas en la valoración final fue de 0,988 para ambos diámetros ( $p < 0,0001$ ).

**Figura 12. Estudio clínico y ecográfico antes y después de tratamiento con MTX-il**



**a)** Lesión clínica pretratamiento con MTX-il **b)** Lesión clínica post-tratamiento MTX-il  
**c)** Estudio ecográfico pretratamiento con MTX-il **d)** Estudio ecográfico post-tratamiento MTX-il

Se analizaron las modificaciones en el espesor tumoral estimado ecográficamente tras el tratamiento con MTX-il (*Tabla 14*).

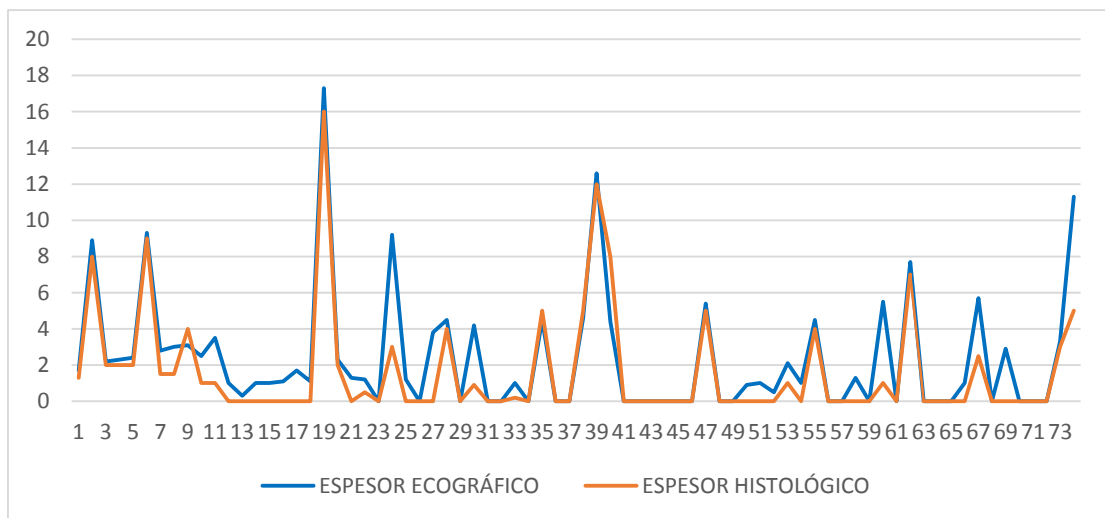
**Tabla 14. Correlación entre medidas ecográficas e histológicas**

	DV		Profundidad histológica
	PRE	POST	
<b>MEDIA (DS) mm</b>	<b>5,7 (3,1)</b>	<b>2,3 (3,3)</b>	<b>1,6 (3,0)</b>
<b>RANGO (mín-máx) mm</b>	<b>1,5-16,8</b>	<b>0-17,3</b>	<b>0-16</b>
<b>MODIFICACIÓN DV(%)</b>	<b>-58,4%</b>		
<b>SOBREESTIMACIÓN ECOGRÁFICA media(DS) mm</b>	<b>0,77 (1,43)</b>		
<b>ÍNDICE CORRELACIÓN PEARSON (R)</b>	<b>0,905</b>		

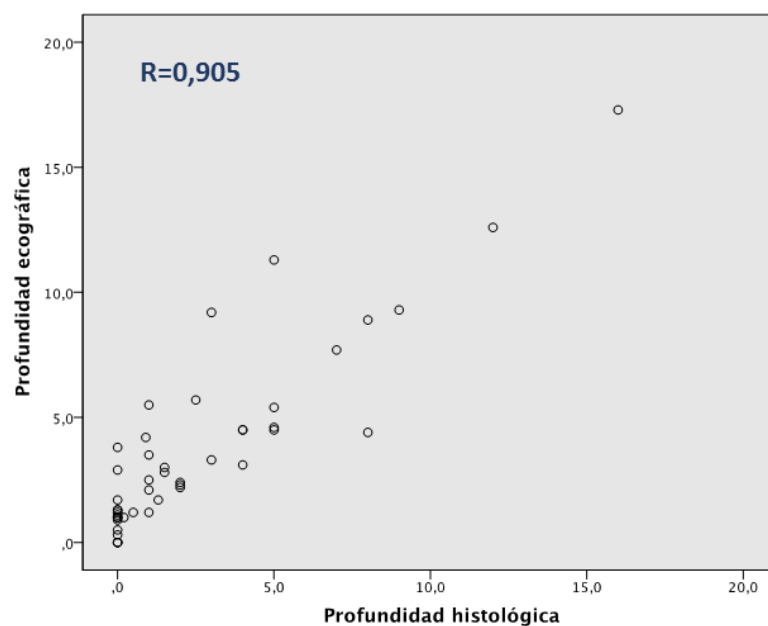
DV: diámetro vertical (espesor tumoral ecográfico)

Las medidas del espesor tumoral obtenidas ecográficamente antes de la extirpación quirúrgica definitiva se compararon con las medidas histológicas del espesor tumoral (*Figura 13*). Se observó una sobreestimación de las medidas ecográficas respecto a las histológicas en el espesor tumoral en un 57,8% de los casos. La sobreestimación media fue de  $0,77 \pm 1,43$  mm. El índice de correlación de Pearson entre ambas medidas del espesor tumoral fue de 0,905 ( $p < 0,0001$ ) (*Figura 14*).

**Figura 13. Correlación entre medidas espesor tumoral (ecográficas / histológicas)**



**Figura 14. Correlación entre medidas espesor tumoral (ecográficas / histológicas): gráfico de dispersión**



## 6.10 Estudio histológico

Desde el punto de vista histológico, se llevaron a cabo dos estudios en cada paciente: el primero en la biopsia de confirmación diagnóstica de CEC y el segundo en la pieza completa tras la cirugía definitiva. En casos con resolución clínica completa, se analizó una muestra obtenida tras la biopsia de la zona en la que había asentado el tumor (*Tabla 15*).

En el estudio inicial (biopsia de confirmación diagnóstica), se demostró la presencia de un CEC en todos los pacientes de ambos grupos. En el **grupo 1 - casos**, un 55% eran bien diferenciados y un 45% moderadamente diferenciados. En el **grupo 2 - controles**, un 51% eran bien diferenciados, un 48% moderadamente diferenciados y un 1% pobremente diferenciados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables entre ambos grupos.

*Tabla 15. Comparación estudio histológico entre ambas cohortes*

		GRUPO 1 CASOS	GRUPO 2 CONTROLES	P
BIOPSIA	CEC	100%	100%	NS
	SIN DISPLASIA	0%	0%	NS
	GRADO DIFERENCIACIÓN	BUENO 55% MODERADO 45% POBRE 0%	BUENO 51% MODERADO 48% POBRE 1%	NS
	SUBTIPOS RIESGO	4%	2%	NS
PIEZA QUIRÚRGICA	CEC	44%	99%	<0,0001
	SIN DISPLASIA	56%	1%	<0,0001
	GRADO DIFERENCIACIÓN	BUENO 52,3% MODERADO 45,5% POBRE 2,2%	BUENO 49,5% MODERADO 47,6% POBRE 2,9%	NS
	SUBTIPOS RIESGO	2%	2%	NS
	PROFUNDIDAD* mm Media (DS) rango	3,2 (3,6) 0,2-16	3,6 (3,1) 0,5-16	NS
	INFILTRACIÓN PERINEURAL	2%	3%	NS
	MÁRGENES AFECTOS	2%	5%	NS

NS: no significativa

\*Se consideraron pacientes con tumor residual (n=44 en grupo 1 - casos; n=99 en grupo 2 - controles), excluyendo aquellos con resolución completa

En el estudio histológico de la pieza quirúrgica, en el **grupo 1 - casos** un 44% de los pacientes presentaban CEC, mientras que en el 56% no se encontró tumor residual. En el **grupo 2 - controles**, se demostró CEC en el 99% de los pacientes; en el restante 1% no se encontraron células neoplásicas. Esta variable demostró diferencia significativa entre ambos grupos con  $p < 0,0001$ .

En cuanto al grado de diferenciación celular, en los pacientes del **grupo 1 - casos** en los que persistía el CEC en la pieza quirúrgica, un 52,3% era bien diferenciado, un 45,5% moderadamente diferenciado y un 2,2% pobremente diferenciado; en el **grupo 2 - controles**, un 49,5% era bien diferenciado, un 47,6% moderadamente diferenciado y un 2,9% pobremente diferenciado. Estas variables no presentaron diferencias significativas entre ambas cohortes.

En el **grupo 1 - casos**, se detectó infiltración perineural en el estudio de la pieza quirúrgica en el 2% de los casos. En el **grupo 2 - controles**, el 3% presentó infiltración perineural. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en estas variables entre ambas cohortes. Ningún paciente del estudio mostró infiltración perivascular ni en la biopsia ni en la pieza quirúrgica.

Respecto al espesor tumoral medido en el estudio histológico de la pieza quirúrgica, en los pacientes con tumor residual tras neoadyuvancia del **grupo 1 - casos**, la profundidad tumoral media fue de  $3,2 \pm 3,6$  mm. En el **grupo 2 - controles**, la profundidad tumoral media fue de  $3,6 \pm 3,1$  mm. Estas variables no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En referencia a los subtipos histológicos de alto riesgo, en el **grupo 1 - casos**, 4 pacientes presentaron CEC acantolíticos o infiltrativos en la muestra de biopsia; de ellos, 2 consiguieron la resolución completa del tumor con el tratamiento neoadyuvante y otros 2 mantuvieron el subtipo histológico agresivo (infiltrativo) en el estudio de la pieza quirúrgica. En el **grupo 2 - controles**, 2 pacientes presentaron subtipos histológicos de alto riesgo, tanto en la biopsia como en la pieza quirúrgica definitiva. No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto a esta variable.

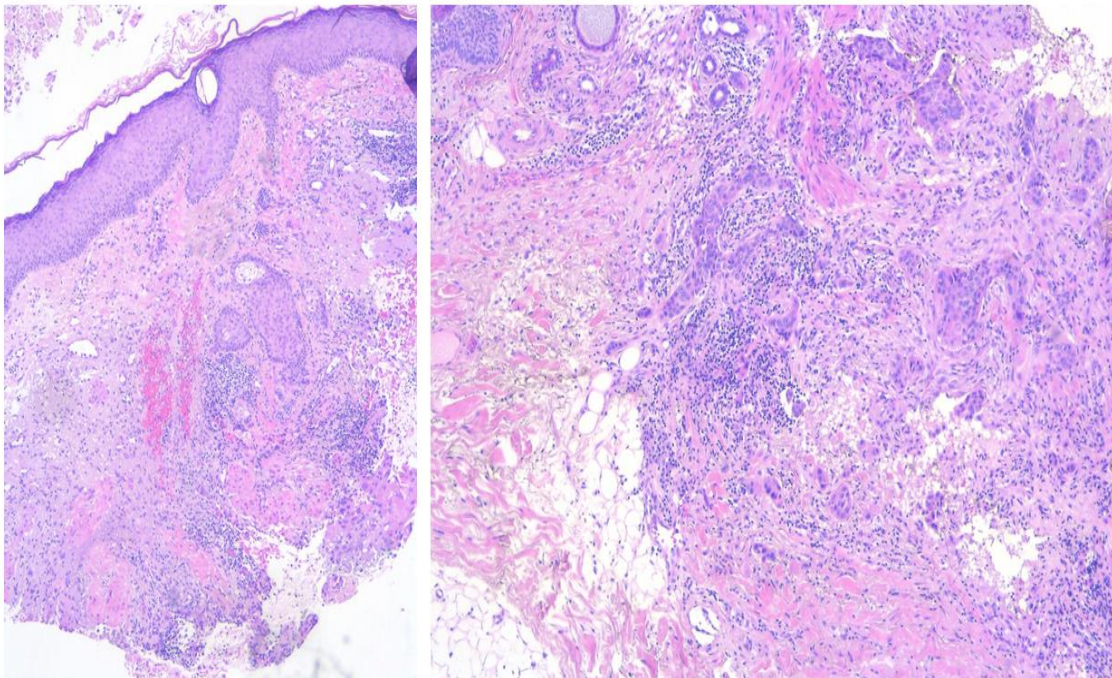
Se encontraron márgenes afectos tras el tratamiento quirúrgico en un 2% de los pacientes del **grupo 1 - casos** y en un 5% de los pacientes del **grupo 2 -**



**controles.** Todos los pacientes del **grupo 1 - casos** con resección incompleta presentaban afectación del margen profundo; en el **grupo 2 -controles**, el 60% tenía afectación del margen profundo y el 40% de márgenes laterales. No se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes en estas variables.

El estudio de la pieza quirúrgica de todos los pacientes del **grupo 1 - casos** reveló la presencia de un infiltrado linfohistiocitario, que fue de grado leve en el 26%, moderado en el 62% e intenso en el 12% (*Figura 15*). En un 58% de los casos se detectaron áreas de necrosis intratumoral. No se observaron diferencias significativas respecto a inflamación y necrosis histológica entre pacientes respondedores y no respondedores. En el **grupo 2 - controles**, se describió un infiltrado linfohistiocitario en el 17% de los pacientes (88% leve y 12% moderado). La diferencia entre casos y controles respecto a esta variable fue estadísticamente significativa con  $p < 0,0001$ .

**Figura 15. Cambios histológicos asociados al tratamiento con MTX-il**



### 6.11 Variables de seguimiento

El periodo de seguimiento medio de nuestro estudio ha sido de 18,24±5,87 meses.

En el **grupo 1 - casos** un 2% de los pacientes presentó recidiva local del tumor y un 1% desarrolló metástasis ganglionares. En el **grupo 2 - controles**, se produjeron recidivas locales en el 2% de los pacientes y metástasis ganglionares en otro 2%.

La mortalidad global fue del 19% en el **grupo 1 - casos** y del 20% en el **grupo 2 - controles**. No se produjeron muertes cáncer- específicas en ninguna de las dos cohortes durante el periodo de seguimiento.

No se registraron diferencias entre casos y controles respecto a las variables de seguimiento.

### 6.12 Datos económicos

Se realizó un estudio de costes en ambas cohortes. La *Tabla 16* recoge los datos comparativos entre grupos.

El coste por tratamiento con MTX-il es de 2,50€ (1,25€ por jeringa precargada con 20 mg de metotrexato). Según el Catálogo de Servicios de la Comunidad de Madrid, el coste medio por consulta de dermatología es de 76€ para una primera consulta y de 49€ para consultas sucesivas <sup>104</sup>. El coste medio por procedimiento quirúrgico en consulta (biopsia escisional, extirpación simple, etc.) es de 63€. El coste medio por procedimiento quirúrgico en carcinoma epidermoide (CIE 9 – 232.x) en régimen de cirugía ambulatoria es de 966€; en caso de requerir ingreso hospitalario de 1 noche, el coste asciende a 4.373€. Los costes globales del **grupo 1 - casos** fueron un 34,3% menores que los del **grupo 2 - controles**.



**Tabla 16. Comparación de costes entre ambas cohortes**

	Precio por acto	GRUPO 1 - CASOS		GRUPO 2 - CONTROLES	
		Nº actos	Total	Nº actos	Total
<b>1ª VISITA</b>	<b>76€</b>	<b>100</b>	<b>7.600€</b>	<b>100</b>	<b>7.600€</b>
<b>ACTO QUIRÚRGICO EN CONSULTA</b> (biopsia diagnóstica)	<b>63€</b>	<b>100</b>	<b>6.300€</b>	<b>100€</b>	<b>6.300€</b>
<b>2ª VISITA</b>	<b>49€</b>	<b>100</b>	<b>4.900€</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>3ª VISITA</b>	<b>49€</b>	<b>100</b>	<b>4.900€</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>COSTE MTX-il</b>	<b>2,50€</b>	<b>100</b>	<b>250€</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>ACTO QUIRÚRGICO EN CONSULTA</b> (confirmación resolución)	<b>63€</b>	<b>42</b>	<b>2.646€</b>	<b>1</b>	<b>63€</b>
<b>CIRUGÍA AMBULATORIA</b>	<b>966€</b>	<b>48</b>	<b>46.368€</b>	<b>79</b>	<b>76.314€</b>
<b>CIRUGÍA CON INGRESO</b>	<b>4.373€</b>	<b>10</b>	<b>43.730€</b>	<b>20</b>	<b>87.460€</b>
	<b>TOTAL</b>	<b>116.694€</b>		<b>177.737€</b>	

Desde el punto de vista gestor, en el **grupo 1 - casos** un 42% de los pacientes fue retirado de la lista de espera quirúrgica por resolución clínica del tumor. En el **grupo 2 - controles**, 1 paciente (1%) presentó resolución clínica de la lesión, con la consiguiente salida de lista de espera quirúrgica. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa con  $p < 0,0001$ .

## 7. DISCUSIÓN

Aunque hace casi 30 años que se conoce la utilidad del MTX-il en el tratamiento del CEC, la ausencia de ensayos clínicos o guías terapéuticas para el uso de quimioterapia intratumoral dejan al clínico con poca evidencia científica a la hora de tomar decisiones en la práctica diaria <sup>69</sup>. No obstante, la experiencia documentada en la literatura científica con este tratamiento arroja resultados muy esperanzadores, tanto respecto a la reducción del tamaño tumoral como a su perfil de seguridad.

Hasta hace 10 años, los casos tratados con MTX-il se restringían a tumores tipo queratoacantoma (KA) y su uso se limitaba a pacientes con contraindicación o rechazo del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en la última década se han realizado estudios empleando esta terapia en CEC convencional y con planteamiento en neoadyuvancia a la cirugía, con el fin de reducir el tamaño de la lesión y así lograr un mejor resultado cosmético y funcional tras la exéresis <sup>68,69,96,99</sup>. En esta línea, nuestro trabajo aporta la serie con mayor número de pacientes documentada hasta la fecha, con datos recogidos de forma protocolizada, prospectiva y con comparación con un grupo control.

### **7.1 Efecto del MTX-il sobre el tamaño tumoral en superficie**

#### **7.1.1 Tasa de respuesta**

Los resultados de nuestro trabajo confirman la capacidad del MTX-il para reducir el tamaño tumoral en el CEC. La mayoría de los estudios disponibles en la literatura se han realizado exclusivamente en KA. La serie publicada de mayor tamaño es el estudio retrospectivo de Moss *et al.*, en el que se recogen datos de 73 KA (54 pacientes) <sup>98</sup>. Los autores encontraron una tasa de respuesta (disminución de la superficie tumoral) del 99%. Aubut *et al* describieron un 100% de respuesta al tratamiento con MTX-il en una serie de 46 KA<sup>105</sup>. Annest *et al*, en un estudio retrospectivo de 18 KA, encontraron también un 100% de

respuesta terapéutica, al igual que otros estudios realizados con menor número de casos y con dosis variables de MTX-il por tratamiento <sup>68,69,107,108</sup>. En nuestro trabajo, la tasa de respuesta ha sido del 93%, algo inferior a los datos obtenidos en series de KA, con una dosis media de 37,1 mg de metotrexato. Consideramos que nuestra menor tasa de respuesta se justifica fundamentalmente porque el estudio se ha realizado sobre cualquier tipo de CEC, no sobre KA. El KA tiene una mayor velocidad de proliferación celular, que favorece la acción del metotrexato al tratarse de células con mayor tasa de replicación. Por otra parte, es característica su tendencia a la autorresolución, por lo que parte de las resoluciones completas atribuidas al tratamiento con MTX-il podrían deberse a la autoinvolución natural del KA.

La única serie publicada sobre el efecto del MTX-il en CEC (no sólo KA) es la de Salido *et al* <sup>99</sup>. En dicho estudio se trataron 43 CEC con MTX-il en neoadyuvancia a la cirugía, usando una dosis media de 18,7 mg de metotrexato. Los autores describen una tasa de respuesta del 76,74%, inferior al 93% obtenido en nuestro trabajo. Nuestra mayor tasa de respuesta podría justificarse por la dosis total de fármaco empleada, que ha sido superior en nuestra serie, con una media de 37,1 mg, frente a los 18,7 mg en la de Salido *et al*.

Al realizar la comparación de las 2 cohortes del estudio (casos y controles), se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) en la reducción del tamaño tumoral. En el **grupo 1 - casos**, un 93% de los pacientes consiguió reducir el tamaño de la lesión tras el tratamiento con MTX-il; en el **grupo 2 - controles**, sólo se redujo el tamaño en el 2% de los tumores, mientras que el 68% registró un incremento del mismo. El restante 30% mantuvo las dimensiones de la lesión desde el momento de su inclusión en la lista de espera quirúrgica hasta la extirpación definitiva. Dado que las dos cohortes se han mostrado comparables mediante los análisis pertinentes y que no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en otras variables diferenciales entre ellas (localización de la lesión, tiempo de evolución, intervalo de demora hasta el tratamiento quirúrgico, etc.), la terapia con MTX-il se postula como única variable independiente responsable de la reducción del tamaño tumoral.

### 7.1.2 Grado de respuesta

En nuestro estudio se consideró como respuesta terapéutica la reducción de ambos diámetros clínicos de la lesión: diámetro mayor (*DMc*) y diámetro menor (*dmc*). Asumiendo que estos tumores tienen morfología circular o elíptica, se calculó la superficie tumoral mediante la fórmula  $\pi \times dmc/2 \times DMc/2$ . Este cálculo permite valorar globalmente la respuesta al tratamiento, en lugar de en dos medidas (*DMc* y *dmc*) y analizar la influencia de la dosis de fármaco por unidad de superficie. La terapia intralesional consiguió una reducción muy importante en el tamaño tumoral, con una disminución media del 52,4% del *DMc* y del 53,3% del *dmc*, respecto a sus valores iniciales. Atendiendo a la superficie tumoral, ésta se redujo en un 54% respecto a su valor medio pretratamiento (Figura 16).

**Figura 16. Respuesta parcial tras tratamiento con MTX-il**



Tras revisar la literatura científica, encontramos que la mayoría de los trabajos publicados describen únicamente la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento y sólo cuantifican el grado de la misma en forma de “respuesta completa”, cuando ésta se produce. En el estudio de Martorell *et al*, que compara dos cohortes de KA (10 pacientes con tratamiento neoadyuvante con MTX-il

frente a 15 pacientes con tratamiento exclusivamente quirúrgico), se expresa la reducción del tamaño tumoral referida al diámetro mayor de la lesión y se describe una disminución del mismo del 61% respecto al tamaño inicial <sup>96</sup>. Teniendo en cuenta que en el grupo control se produjo un incremento del tamaño de un 8%, los autores observaron una disminución global del tamaño tumoral del 69% en los pacientes tratados con MTX-il frente a los no tratados (diferencia significativa con  $p < 0,0001$ ). Salido *et al*, tras comparar dos cohortes de pacientes con CEC (43 con tratamiento neoadyuvante y 43 con tratamiento exclusivamente quirúrgico) obtuvieron una disminución del 23,5% en el área tumoral en los pacientes tratados con MTX-il frente al incremento medio del 19,1% en los pacientes no tratados <sup>99</sup>. Esto supone una reducción global del tamaño tumoral del 42,6% en los pacientes tratados con MTX-il frente a los no tratados (diferencia significativa con  $p < 0,0001$ ). Los datos de nuestro estudio son coherentes con estos trabajos previos, al haber conseguido una disminución media del 54% en la superficie tumoral en los pacientes tratados con MTX-il (**grupo 1 - casos**) frente al incremento medio del 33,1% en los pacientes no tratados de forma neoadyuvante (**grupo 2 - controles**), lo que supone una diferencia global del tamaño tumoral del 87,1% ( $p < 0,0001$ ). Estos valores están referidos a la cohorte completa de casos: respondedores y no respondedores. La diferencia es aún más llamativa si excluimos a los 7 pacientes no respondedores del **grupo 1 - casos**, ya que en pacientes respondedores la reducción media de la superficie tumoral fue del 73% respecto al tamaño inicial de la lesión.

Por tanto, nuestros resultados coinciden con lo descrito previamente y corroboran el gran impacto del MTX-il sobre el tamaño de la lesión, con las indiscutibles ventajas que esto supone en cuanto a resultados cosméticos y funcionales en el momento de la cirugía definitiva.

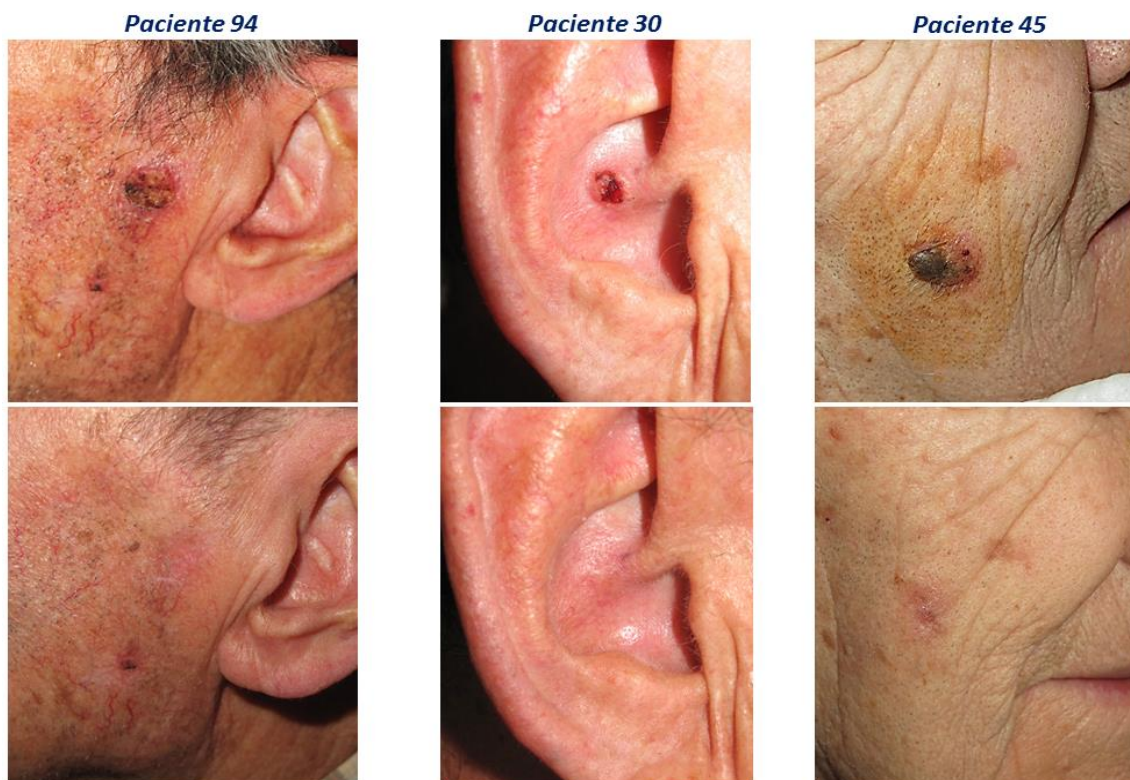
### 7.1.3 Tasa de resolución completa

La reducción del tamaño tumoral tras el tratamiento con MTX-il alcanza en muchas ocasiones la resolución completa del tumor. La mayoría de las referencias bibliográficas a este respecto se refieren de forma exclusiva a KA <sup>108,109,110</sup>. Yoo *et al*. encontraron una tasa de resolución completa del 91% en una



serie de 9 KA, empleando una dosis media de 53,7 mg por tratamiento <sup>106</sup>. Annest *et al.* en su estudio sobre 18 KA, describieron la resolución completa en el 83% de sus casos, con una media de 38,2 mg de il-MTX por tratamiento <sup>68</sup>. En nuestro trabajo, realizado en CEC, se consiguió la resolución completa de la lesión (confirmada histológicamente) en un 56% de los pacientes, usando una media de 37,1 mg de MTX-il (*Figura 17*).

**Figura 17. Respuesta completa tras tratamiento con MTX-il**



Consideramos que el menor porcentaje de resoluciones completas obtenido en nuestra serie se justifica, por una parte, porque no incluye de forma exclusiva KA, sino cualquier tipo de CEC. Por otra parte, en nuestro estudio se planteó el tratamiento con MTX-il en neoadyuvancia a la cirugía, de manera que un tumor en involución pero todavía presente en el momento programado para su extirpación, fue tratado quirúrgicamente. Es muy probable que un porcentaje considerable de los tumores en regresión tras la terapia intralesional se hubiera resuelto por completo si se hubiese demorado más el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, el planteamiento de nuestro estudio en neoadyuvancia (y el

consentimiento informado firmado por los pacientes para su inclusión en el mismo) no justificó el retraso del tratamiento quirúrgico en caso de involución en curso. En la mayoría de los trabajos publicados se ha empleado el MTX-il como tratamiento único, reservando la cirugía como terapia de rescate en caso de falta de respuesta. De este modo, muchos autores describen la resolución completa del tumor después de 12 a 24 semanas tras la infiltración de metotrexato, lo que supone un periodo de tiempo muy superior a las 7 semanas de media transcurridas en nuestros casos entre la administración de la terapia intralesional y el tratamiento quirúrgico <sup>68,106,107,11</sup>. Con planteamiento en neoadyuvancia, encontramos el trabajo de Martorell *et al* realizado sobre 10 KA tratados con una media de 11,5 mg de metotrexato por lesión; estos pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico 30 días después de la terapia intralesional <sup>96</sup>. Los autores describen un 100% de respuesta al tratamiento, pero no consiguieron ninguna resolución completa en ese periodo de 30 días antes de la cirugía. Salido *et al.* en su trabajo realizado sobre 43 CEC tratados con una media de 18,5 mg de MTX-il en neoadyuvancia, encontraron un 76,74% de respuesta al tratamiento, pero tampoco describen ninguna resolución completa del tumor en los 17,4 días de media que transcurrieron entre la administración de la terapia intralesional y el tratamiento quirúrgico definitivo <sup>99</sup>. Al comparar nuestros resultados con estos estudios realizados en neoadyuvancia, encontramos una tasa mucho más elevada de resolución completa (56%) en nuestra serie. Consideramos que esto es debido tanto a la mayor cantidad de metotrexato por tratamiento empleado (37,7 mg de nuestra serie frente a los 11,5 mg en la de Martorell *et al.* y los 18,5 mg en la de Salido *et al.*), así como al mayor tiempo transcurrido entre la administración del mismo y el tratamiento quirúrgico definitivo (49,7 días en nuestra serie frente a los 30 días en la de Martorell *et al.* y los 17,4 días en la de Salido *et al.*). No hemos podido encontrar datos en la literatura científica que relacionen la tasa o el grado de respuesta al MTX-il con el tiempo transcurrido desde su administración. En nuestro trabajo, tampoco se ha alcanzado significación estadística al evaluar este dato temporal, ni en la tasa de respuestas, ni en la tasa de resoluciones completas. Sin embargo, en pacientes respondedores hemos observado una tendencia a la disminución progresiva del tamaño tumoral paralela al tiempo transcurrido desde la administración del tratamiento con MTX-il.

La resolución completa del CEC tras el uso de MTX-il supone indudables ventajas:

- Desde el punto de vista médico, se eliminan los riesgos potenciales de una cirugía de estas características: infección de la herida quirúrgica, hemorragia postoperatoria, alteraciones de la cicatrización, reacciones adversas a la anestesia, etc.
- El CEC aparece habitualmente en personas de edad avanzada, con frecuentes comorbilidades y tratamientos crónicos múltiples. Un número significativo de estos pacientes reciben tratamiento anticoagulante que debe ser suspendido transitoriamente antes de la extirpación quirúrgica del tumor. Además de los riesgos asociados a la interrupción transitoria de la terapia anticoagulante, también existe mayor riesgo de sangrado de la herida quirúrgica tras su reintroducción. En nuestra cohorte de pacientes tratados con MTX-il, encontramos 22 casos con tratamiento anticoagulante, de los cuales 9 (40,9%) no necesitaron tratamiento quirúrgico convencional con suspensión temporal de la anticoagulación. En esta misma línea, 7 de nuestros pacientes eran portadores de marcapasos; en 3 de ellos (42,9%) el CEC se resolvió de forma completa sin precisar tratamiento quirúrgico convencional ni, por tanto, reprogramación del marcapasos antes y después de la cirugía.
- Desde el punto de vista cosmético y teniendo en cuenta que la región facial es la localización más frecuente del CEC, es indudable la ventaja de evitar un procedimiento quirúrgico. Esto es de especial relevancia en ciertas zonas en las que la extirpación con márgenes oncológicos incluso de una lesión de pequeño tamaño ( $\leq 15$  mm) puede implicar potenciales defectos funcionales (p.e. región periorcular) o una reconstrucción quirúrgica compleja (p.e. pirámide nasal).
- Por último, desde el punto de vista económico, evitar un procedimiento quirúrgico convencional en un quirófano supone un importante ahorro tanto de recursos humanos como materiales <sup>112</sup>.

Es destacable que todos nuestros casos con resolución clínica completa, previa a la cirugía (37 pacientes), se confirmaron también como resoluciones histológicas completas. En el diseño del estudio se definió que, en aquellos



pacientes con resolución clínica completa antes de la cirugía programada, ésta se confirmaría histológicamente mediante la realización de una biopsia incisional en la zona donde se había localizado el tumor. En el 100% de estos casos, el estudio histológico confirmó la ausencia de células displásicas. Dado que estos pacientes fueron evaluados en consulta dentro de la semana previa a la cirugía programada, fue posible evitar su entrada en quirófano y, por tanto, la suspensión de medicaciones anticoagulantes y las reprogramaciones de marcapasos. Asimismo, se pudo reutilizar ese tiempo de quirófano para intervenir a otros pacientes de la lista de espera quirúrgica, optimizando así la gestión de la misma.

El MTX-il produce una inflamación clínica del tumor (habitualmente de grado leve), que se objetiva también a nivel histológico. Esta inflamación puede suponer que, en ocasiones, la lesión residual que persiste tras el tratamiento intralesional se corresponda, total o parcialmente, con inflamación tisular en lugar o además del propio tumor residual. En nuestro estudio, el análisis histológico de la pieza quirúrgica en los casos con lesión clínica residual (63 pacientes), demostró que en un 69,9% (41 pacientes) correspondía a persistencia tumoral y en un 30,1% (19 pacientes) a reacciones inflamatorias con ausencia de células displásicas. Consideramos que esta “persistencia clínica” a pesar de la resolución histológica probablemente responda a la confusión generada por los fenómenos inflamatorios inherentes a la acción del metotrexato sobre las células tumorales. Teniendo en cuenta la posible influencia del tiempo en el grado de respuesta al MTX-il en pacientes respondedores, es probable que los casos de persistencia clínica con resolución histológica completa (19 pacientes) hubieran evolucionado hasta una resolución clínica completa si se hubiese demorado el tratamiento quirúrgico.

## **7.2 Efecto del MTX-il sobre el espesor tumoral: estudio ecográfico**

En la última década, la ecografía cutánea se está posicionando como una herramienta importante en las consultas dermatológicas, ya que aporta información útil para el diagnóstico de forma inmediata, no invasiva e inocua.

Una de las grandes aportaciones de la ecografía en la valoración de los tumores cutáneos es el análisis tridimensional de las lesiones frente a la medición clínica, que proporciona un análisis en dos dimensiones. Teniendo en cuenta que el espesor tumoral en el CEC es un factor pronóstico de gran relevancia, el impacto del MTX-il sobre este eje del tumor ha sido uno de los objetivos más innovadores de nuestro estudio.

Ecográficamente, el CEC se presenta como una lesión dermo-epidérmica con un patrón hipoecóico homogéneo <sup>113</sup>. Sin embargo, esta estirpe tumoral ofrece mayor dificultad en la determinación de los límites de la lesión que otros tumores malignos como el carcinoma basocelular o el melanoma <sup>114</sup>. Esto se justifica por varias razones:

- Se trata de un tumor cuyos límites suelen ser más irregulares que los de otros tumores cutáneos malignos <sup>115</sup>.
- Al tratarse de un tumor queratinizante, es habitual que la parte superficial esté cubierta por una capa queratósica capaz de producir ecográficamente una sombra acústica posterior. Este artefacto dificulta la delimitación del espesor tumoral, por lo que es necesario realizar el curetaje de la zona queratósica antes del estudio con ultrasonidos.
- Es frecuente que el CEC se acompañe de un infiltrado inflamatorio paratumoral que ecográficamente puede quedar incluido dentro del tumor. El infiltrado inflamatorio produce una disminución de la ecogenicidad del tejido que puede confundirse con la imagen hipoecóica del tumor. La frecuencia del transductor es directamente proporcional a la resolución, pero inversamente proporcional a la profundidad de penetración de los ultrasonidos <sup>116</sup>; con sondas de 18-MHz no es posible distinguir de forma fiable los agregados inflamatorios de los tumorales <sup>117</sup>.

Existen numerosos estudios que confirman la utilidad de la ecografía en la determinación del tamaño tumoral en diferentes estirpes de tumores cutáneos, con buenos índices de correlación ecográfico-histológica, aunque no hemos encontrado publicaciones referidas de forma exclusiva al CEC <sup>118,119,120,121</sup>. Wortsman *et al.*, pese a señalar la limitación de los ultrasonidos tanto para

diferenciar el infiltrado inflamatorio paratumoral del propio tumor (sobrestimación) como para detectar pequeños nidos tumorales (infraestimación), encontraron una buena correlación entre las mediciones clínicas y ecográficas del tamaño tumoral <sup>115</sup>. Desai *et al.* en un estudio realizado en 50 carcinomas basocelulares, hallaron una buena correlación clínico-ecográfica en las medidas tumorales, aunque con una sobrestimación ecográfica de las mismas <sup>122</sup>. Esta sobrestimación fue atribuida a la respuesta inflamatoria inherente al tumor. Nuestros resultados coinciden con lo descrito y demuestran una buena correlación entre ambas mediciones, con un índice de correlación (R) de 0,949 en el diámetro menor y de 0,971 en el diámetro mayor. En todos nuestros pacientes, los cambios en las mediciones clínicas del tumor antes y después del MTX-il se han acompañado de cambios correlativos en las mediciones ecográficas, confirmando la validez del estudio ultrasonográfico en la medición en superficie del CEC.

Jambusaria-Pahlajani *et al.* estudiaron la relación entre las medidas ecográficas e histológicas superficiales en 77 CBC y 21 CEC <sup>123</sup>. Estos autores encontraron una sensibilidad global del 32% (80% en tumores con área>1,74cm<sup>2</sup>) y una especificidad del 88% de las mediciones ecográficas en la delimitación prequirúrgica de los límites tumorales en superficie. Nuestro estudio no ha permitido establecer la correlación ecográfico-histológica en las medidas tumorales superficiales, debido a que las piezas quirúrgicas se analizaron mediante secciones verticales, que no permiten la determinación histológica de los diámetros tumorales en superficie.

Respecto al efecto del MTX-il sobre el espesor tumoral, objetivamos una disminución ecográfica del mismo en todos pacientes respondedores e incluso en el 42,9% de los no respondedores desde el punto de vista clínico. La disminución del DV en estos pacientes fue muy importante, con una reducción media del 58,4% sobre el DV pretratamiento en la cohorte global de casos, que asciende hasta el 69,2% en pacientes respondedores. La sobrestimación ecográfica en el espesor tumoral se ha descrito en numerosos artículos y se justifica de nuevo por la dificultad en la diferenciación ultrasonográfica entre los componentes inflamatorio y tumoral, así como por la retracción de la lesión *ex vivo*, secundaria al procesamiento de las muestras histológicas <sup>124</sup>. A pesar de

ello, algunos estudios previos han encontrado una buena correlación entre las mediciones ecográficas e histológicas en distintas estirpes tumorales <sup>125,126</sup>. La mayoría de las publicaciones al respecto no se refieren de forma específica al CEC, pero algunas de ellas incluyen casos de CEC dentro del grupo de cáncer cutáneo no melanoma. Bobadilla *et al.* obtuvieron un coeficiente de correlación (R) de 0,900 entre ambas determinaciones en una serie de 25 carcinomas basocelulares ( $p < 0,01$ ) <sup>127</sup>. El trabajo de Jovanovic *et al.* analizó la relación entre las medidas ecográficas e histológicas del espesor tumoral en diferentes estirpes tumorales cutáneas, hallando un coeficiente de correlación (R) de 0,980 ( $p < 0,01$ ) <sup>119</sup>. En nuestro estudio, referido exclusivamente a CEC, obtuvimos también un coeficiente de correlación muy elevado con  $R = 0,905$  ( $p < 0,001$ ), coincidiendo con los resultados descritos por otros autores.

La monitorización de la respuesta a la terapia con MTX-il se realiza habitualmente mediante la medición clínica de los diámetros tumorales en superficie <sup>96,99,106,111</sup>. Sin embargo, observamos que uno de los signos de respuesta más precoces y llamativos es el “aplanamiento” de las lesiones exofíticas, incluso cuando los diámetros en superficie apenas se han modificado. Nuestros resultados confirman que el estudio ecográfico permite una monitorización de la respuesta al MTX-il más precisa que la evaluación clínica aislada. Entre todas las medidas tumorales clínicas y ecográficas (*DMc*, *dmc*, *DMe*, *dme* y *DV*), las mayores reducciones porcentuales se han conseguido en el *DV*. Por otra parte, el 49,2% de los pacientes no respondedores presentó una disminución del *DV*, a pesar de que las medidas en superficie (clínicas y ecográficas) se mantuvieron estables o se incrementaron. Esto supone que la reducción de los diámetros en superficie podría ser menor o más tardía que la reducción en el espesor tumoral. En consecuencia, la medida clínica podría subestimar en algunos casos el efecto del MTX-il. La ecografía permite evaluar con mayor precisión la respuesta al tratamiento intralesional y cuantificar de forma tridimensional los cambios conseguidos con esta terapia. Este hecho tiene relevancia en la práctica clínica, ya que, además de aumentar la precisión de la evaluación de la respuesta terapéutica, puede evitar clasificar como no respondedores a pacientes que realmente son respondedores.

Por todo lo anterior, la ecografía cutánea, además de posicionarse como un método válido en la estimación del espesor tumoral del CEC, permite monitorizar la respuesta al MTX-il con mayor exactitud que la evaluación clínica, lo que la convierte en una prueba útil en la valoración y seguimiento de estos pacientes. Mediante el estudio ecográfico, nuestro trabajo ha permitido confirmar que el MTX-il reduce, además del tamaño en superficie, el espesor tumoral y que su impacto puede ser mayor y/o más temprano sobre la profundidad tumoral que sobre las dimensiones superficiales de la lesión.

### **7.3 Factores predictores de respuesta**

El alto porcentaje de respuesta terapéutica obtenido tras la terapia con MTX-il dificulta la aplicación de análisis multivariante para detectar factores predictores de respuesta, ya que el número de casos del estudio no es muy elevado. A pesar de ello, el análisis de los datos ha permitido encontrar ciertos factores relacionados con la respuesta terapéutica:

#### **7.3.1 Tamaño tumoral**

La mayoría de los casos publicados respecto al uso de MTX-il en CEC y KA hacen referencia a tumores de gran tamaño y describen una tasa elevada de respuesta <sup>128,129</sup>. Los resultados globales de nuestro estudio corroboran el gran efecto del MTX-il en el CEC (93% de respuesta) y han encontrado relaciones estadísticamente significativas entre la tasa y el grado de la misma y el tamaño tumoral.

Hemos observado una mayor respuesta (tanto en porcentaje como en grado) en las lesiones de menor tamaño. En nuestra serie, todos los tumores con tamaño  $\leq 15\text{mm}$  de diámetro mayor respondieron al tratamiento y, de ellos, el 72,2% alcanzó la resolución completa antes de la cirugía. Al aumentar el tamaño tumoral, el porcentaje de resoluciones completas disminuyó de forma proporcional y el porcentaje de fracasos terapéuticos aumentó del mismo modo. Este hecho se justifica tras realizar el análisis ajustado de la dosis de metotrexato administrada por  $\text{cm}^2$ , que confirmó la relación directamente proporcional entre

la dosis de fármaco por unidad de superficie y la tasa de respuesta. En nuestra cohorte, todos los casos que recibieron dosis iguales o superiores a 20,05 mg/cm<sup>2</sup> respondieron al tratamiento. Dado que el estudio se realizó con una dosis fija de metotrexato, las lesiones de menor tamaño recibieron una mayor cantidad de fármaco por unidad de superficie. El gran efecto del MTX-il sobre tumores de pequeño tamaño ya se recoge en la publicación de Salido *et al.*<sup>99</sup> Estos autores tampoco realizaron ajuste de dosis por tamaño tumoral y tras el análisis *post hoc* de su serie de 43 CEC, señalaron al subgrupo de pacientes con tumores de pequeño tamaño como uno de los más beneficiados por esta terapia.

En sentido inverso, nuestros datos relacionan la falta de respuesta terapéutica con el aumento del tamaño tumoral. El área media de los tumores en pacientes no respondedores fue de 6,18 cm<sup>2</sup>, con una dosis ajustada por unidad de superficie de 9,2 mg/cm<sup>2</sup>, frente a los 1,96 cm<sup>2</sup> y dosis ajustada de 36,5 mg/cm<sup>2</sup> de los pacientes respondedores, con diferencia estadísticamente significativa en ambas variables. De este modo, el mayor tamaño tumoral se ha relacionado con la falta de respuesta al tratamiento: en nuestra serie, 5 de los 7 pacientes que no redujeron el tamaño tumoral tras la administración de MTX-il (71,4% de los pacientes no respondedores), tenían tumores de más de 25 mm de diámetro mayor. Moss *et al* en un análisis retrospectivo en 73 KA, también encontraron correlación entre la pérdida de respuesta al tratamiento y una superficie tumoral superior a 2 cm<sup>2</sup><sup>98</sup>. Nuestros resultados coinciden con los de ese estudio, ya que la superficie media de los tumores en pacientes no respondedores ha sido muy superior a la de los pacientes respondedores.

La relación entre la respuesta clínica y la dosis de MTX-il por cm<sup>2</sup> de tumor también explica la observación clínica de que todos los pacientes no respondedores de nuestra cohorte presentaron en las primeras 2-3 semanas post-tratamiento una reducción discreta del tamaño tumoral, con un recrecimiento posterior. Por tanto, es muy probable que la intensificación del tratamiento en estos casos hubiese podido aumentar tanto la tasa como el grado de respuesta a la terapia neoadyuvante.

En nuestro trabajo, las lesiones de pequeño tamaño recibieron una mayor dosis de metotrexato por cm<sup>2</sup>, ya que el protocolo empleado en el diseño del

mismo no contemplaba un ajuste de dosis en función del tamaño tumoral. Al analizar la relación entre la dosis por unidad de superficie y la respuesta al tratamiento, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tasa y grado de respuesta entre los que recibieron mayor dosis por  $\text{cm}^2$  y los que recibieron dosis inferiores. En algunos estudios realizados con otros agentes intralesionales (principalmente interferón), se ha propuesto el ajuste de dosis en función del tamaño tumoral <sup>130,131</sup>. Sin embargo, ninguno de los artículos publicados que hemos podido revisar, hace referencia al ajuste de dosis por unidad de superficie en el uso de MTX-il para el tratamiento de KA/CEC.

A nivel práctico, puede ser poco operativo realizar el cálculo de la superficie tumoral antes de un tratamiento con MTX-il. Sin embargo, nuestros resultados, al igual que los de estudios previos, confirman que el diámetro mayor de la lesión (de obtención inmediata en la exploración) se relaciona de forma lineal con la superficie tumoral y es un dato válido a la hora de estratificar el tamaño para evaluar la respuesta terapéutica <sup>96</sup>. Cuando estratificamos los resultados por tamaño tumoral en nuestros pacientes del **grupo 1 - casos**, observamos que el 100% de los tumores  $\leq 15$  mm de diámetro mayor (54 casos) respondió al tratamiento, con un 72,2% de resoluciones completas; en tumores entre 16 y 20 mm (24 casos), se encontró un 91,7% de respuesta, con un 43,5% de resoluciones completas; entre 21 y 25 mm (9 casos), la tasa de respuesta fue del 88,9%, con un 39,4% de resoluciones completas y en lesiones mayores de 26 mm de diámetro mayor (13 casos), la respuesta descendió hasta el 61,5%, con sólo un 15,4% de resoluciones completas. En el estudio de Moss *et al.* se señala que el tamaño tumoral superior a los 2  $\text{cm}^2$  se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento con MTX-il y se plantea la intensificación del mismo como posible medida para incrementar las tasas de respuesta y de resolución completa <sup>98</sup>. Tras el análisis de nuestros resultados, compartimos esta hipótesis y consideramos que en lesiones de mayor tamaño sería una opción válida el aumento de dosis de metotrexato por tratamiento. De este modo, sería previsible poder alcanzar una mayor tasa de respuesta e incluso de resoluciones completas.

La intensificación terapéutica podría conseguirse de dos maneras: bien incrementando el número de infiltraciones por tratamiento o bien aumentando la

dosis de metotrexato por infiltración. Ambas opciones presentan ventajas e inconvenientes:

- El aumento de la dosis por tratamiento sería justificable siempre que no se superase el rango de “dosis bajas” de metotrexato empleado de forma habitual en dermatología, dada la ausencia de estudios que confirmen que dosis superiores administradas intralesionalmente sean seguras. En la bibliografía consultada, la dosis máxima que se ha documentado es de 37,5 mg de metotrexato por infiltración, aunque el rango es muy amplio en los diferentes estudios disponibles<sup>68,109,129</sup>. Las principales ventajas de este modo de intensificación son la comodidad para el paciente y la agilidad para la actividad asistencial, ya que no precisaría un mayor número de visitas.
- Estas ventajas serían, a su vez, los principales inconvenientes de la intensificación mediante el aumento del número de infiltraciones. A pesar de ello y ante las carencias de la literatura al respecto, esta opción (mayor número de infiltraciones) se postula como la más segura en tumores que precisen dosis mayores de metotrexato por tratamiento. Esta modalidad aporta además otra ventaja, pues permite el ajuste del número de infiltraciones en función de la respuesta obtenida y, de esta forma, un mejor control de la respuesta terapéutica.

Serán necesarios nuevos estudios que definan los parámetros de seguridad y eficiencia en caso de necesidad de intensificación de la terapia con MTX-il.

Por todo lo expuesto, consideramos que el tamaño tumoral se comporta como factor predictor de tasa y grado de respuesta al tratamiento con MTX-il. Esto tiene importantes repercusiones en la práctica clínica respecto a la indicación de uso (tumores pequeños con alta tasa de resolución completa) y respecto a la pauta necesaria (intensificación de tratamiento en tumores de mayor tamaño).



### 7.3.2 Localización en labio

En la bibliografía disponible, existen varias referencias que señalan la localización en labio como factor predictor de buena respuesta a MTX-il 99,109,129,132. En nuestro estudio se incluyeron únicamente 7 casos con esta localización, por lo que no ha resultado posible establecer conclusiones desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, es importante destacar que todos los casos con CEC de labio respondieron al tratamiento, a pesar de que 3 de ellos (42,8%) eran tumores con diámetro mayor por encima de 25 mm, en los que sería esperable encontrar una menor respuesta al tratamiento neoadyuvante (menor dosis de fármaco por cm<sup>2</sup>) o incluso una ausencia de la misma (*Figura 18*).

**Figura 18. CEC de labio tras tratamiento con MTX-il**



En el análisis estadístico se buscaron posibles asociaciones entre localización y respuesta, agrupando los casos por localización tumoral. Así, se analizaron por subgrupos los tumores de: pabellón auricular, cuero cabelludo, región facial, tronco y extremidades. No se encontraron resultados diferenciales entre estas localizaciones. Tampoco se consiguió en ninguna de ellas una reducción porcentual del tamaño tumoral superior a la cohorte global.

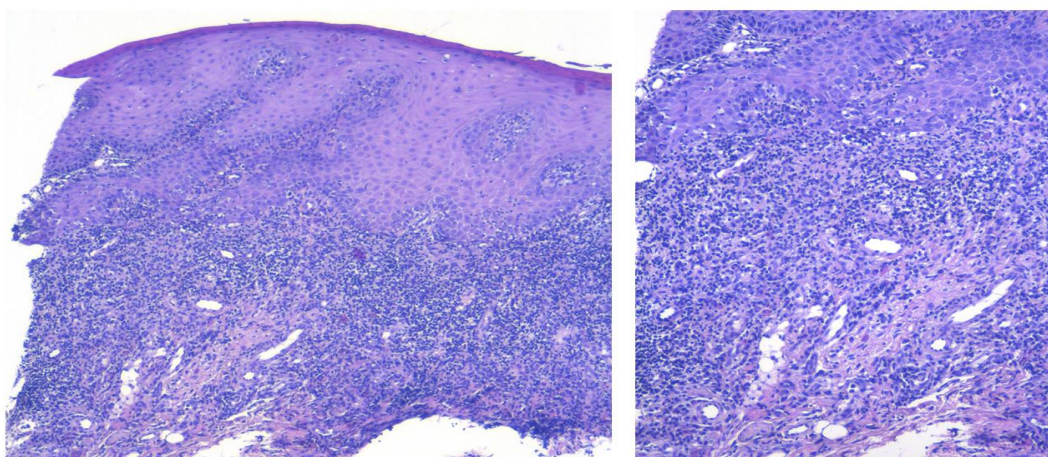
Por el contrario, en el subgrupo de tumores con localización en labio, la reducción porcentual del *DMc* fue superior a la obtenida en la cohorte completa que recibió MTX-il (63,9% en labio frente a 52,8% en la cohorte completa). De forma paralela, la reducción de la superficie tumoral en CEC de labio fue del 82,3% frente al 54% obtenido en la cohorte global, a pesar de que, tras realizar el ajuste de dosis por  $\text{cm}^2$ , se confirmó que dicha dosis no fue superior a la administrada en la cohorte global. Aunque nuestro análisis no ha alcanzado la significación estadística, la *p* de 0,093 encontrada indica una clara tendencia a la significación.

Teniendo en cuenta los datos descritos, consideramos aceptable la hipótesis propuesta por otros autores que señala la localización en labio como factor predictor de buena respuesta al tratamiento con MTX-il. Los resultados obtenidos plantean la necesidad de futuros trabajos en CEC de labio, ya que parece probable que la inclusión de un mayor número de casos con esta localización consiga alcanzar la potencia estadística necesaria para la confirmación de esta teoría.

#### **7.4 Cambios histológicos asociados al tratamiento con MTX-il**

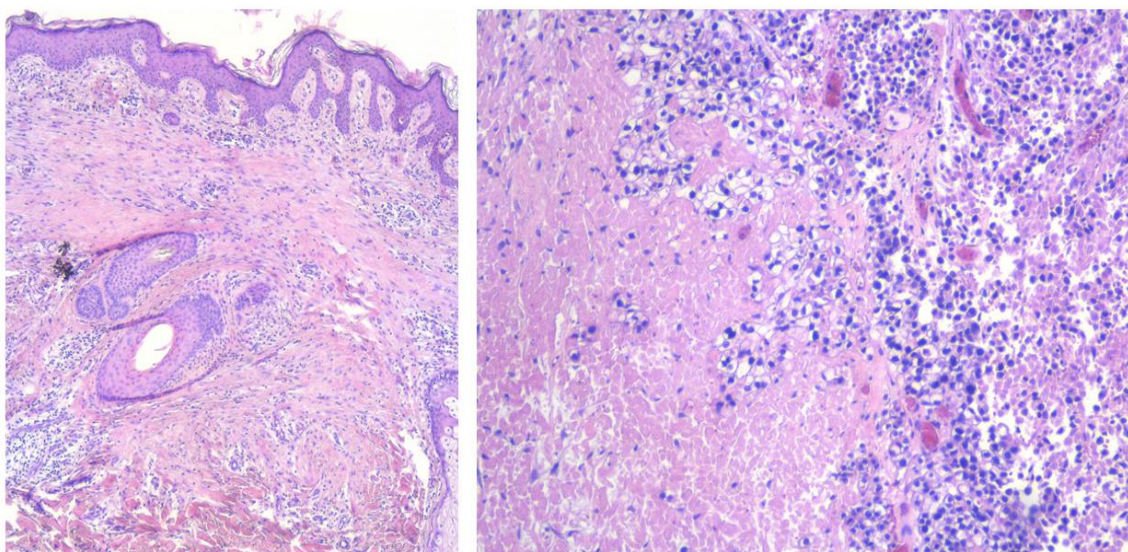
Como hallazgo constante tras la administración del tratamiento con MTX-il, observamos una reacción inflamatoria de tipo crónico formada por linfocitos e histiocitos, con frecuente aparición de células plasmáticas (*Figura 19*).

***Figura 19. Infiltrado inflamatorio asociado a tratamiento con MTX-il***



Todos los pacientes con tumor residual presentaron áreas de necrosis, aunque en ninguno se observó infiltración neutrofílica de la lesión, abscesificación ni otros datos de inflamación aguda (*Figura 20*). También fue frecuente el hallazgo de células gigantes de cuerpo extraño, relacionadas con los fenómenos de regresión del tumor desencadenados por el MTX-il.

**Figura 20. Necrosis focal asociada a tratamiento con MTX-il**



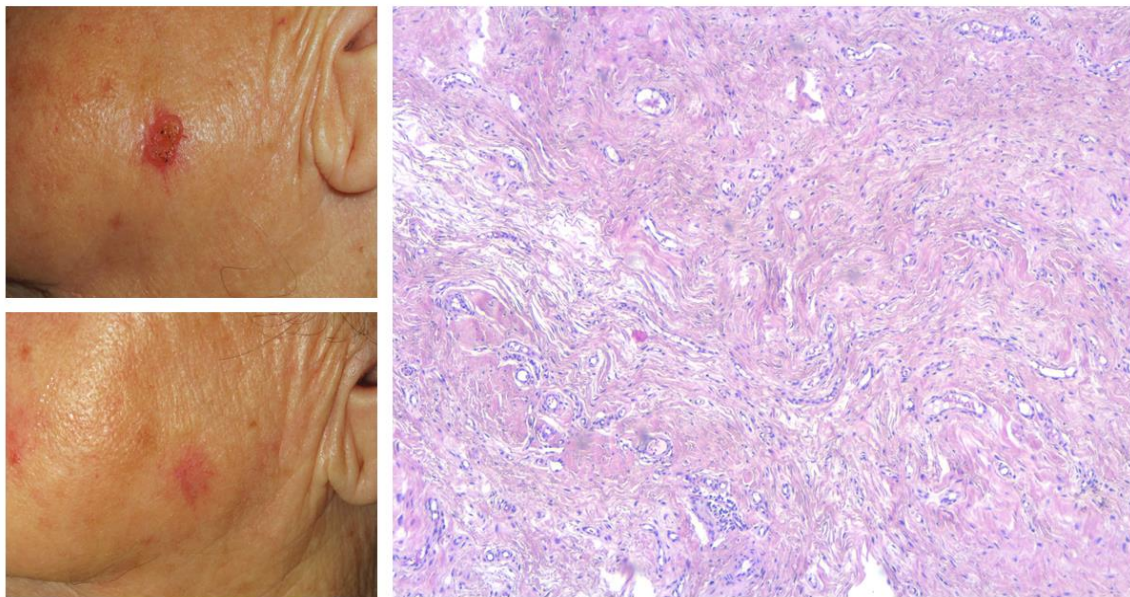
A pesar de que en la literatura científica existen escasas descripciones respecto a los cambios histológicos inducidos por el MTX-il, Plasencia *et al.* describieron un infiltrado inflamatorio crónico en un CEC de labio tras la administración de tres dosis de 25 mg de MTX-il<sup>111</sup>. Martorell *et al.* encontraron también un infiltrado linfohistiocitario con algunas células gigantes de cuerpo extraño en sus 10 casos tratados con MTX-il. Nuestros hallazgos coinciden con estas descripciones previas respecto a la presencia y características del infiltrado inflamatorio asociado a la administración de MTX-il<sup>96</sup>. Aunque esta reacción inflamatoria ha sido constante, su intensidad fue variable; sin embargo, tras el análisis de los datos, no hemos encontrado asociación entre el grado de la inflamación y el de respuesta terapéutica.

Otro hallazgo histológico constante en nuestra serie ha sido la fibrosis local con engrosamiento fino de los haces de colágeno, en el contexto de la



regresión tumoral inducida por el MTX-il. Esta fibrosis fue más evidente en los casos con resolución completa del tumor, aunque también se produjo en los tumores con respuesta parcial e incluso en los casos no respondedores. La fibrosis relacionada con la administración de MTX-il es asimilable a la dermis, sin hiperplasia ni esclerosis del colágeno y sin reacciones de cuerpo extraño. De este modo, difiere de la fibrosis secundaria al tratamiento quirúrgico (con hiperplasia del colágeno y frecuentes granulomas de cuerpo extraño) y de la asociada al tratamiento radioterápico (con marcada esclerosis) <sup>132,133</sup>. Estos datos histológicos son coherentes con los hallazgos clínicos y justifican el excelente resultado cosmético conseguido: ningún caso con resolución completa tras MTX-il presentó ni cicatriz ni atrofia residual, de manera que la piel sobre la que había asentado el tumor fue casi indistinguible de la piel adyacente (*Figura 21*).

**Figura 21. Cicatrización tras tratamiento con MTX-il**



La fibrosis inducida por el MTX-il tiende a la remodelación con más facilidad que la asociada a los procedimientos quirúrgicos o radioterápicos, lo que presenta indudables ventajas:

- A nivel clínico, la ausencia de cicatriz facilita el seguimiento de los pacientes, mejorando la precisión del diagnóstico ante posibles recidivas.

- A nivel anatomopatológico, optimiza el reconocimiento de recidivas o persistencias tumorales al evitar factores de confusión como la esclerosis o la hiperplasia del colágeno.
- A nivel cosmético, el resultado de la regresión tumoral completa tras MTX-il es mejor que el de cualquier cicatriz quirúrgica o tratamiento radioterápico (que produce de forma constante una esclerosis cutánea en la zona radiada).

Tras la revisión de la bibliografía disponible, no hemos podido encontrar descripciones relativas a la fibrosis inducida por MTX-il observada en nuestro estudio.

Se analizaron comparativamente las características histológicas de los pacientes respondedores (93 casos) frente a los no respondedores (7 casos), con el objetivo de encontrar posibles factores predictores de respuesta a nivel celular. Las variables estudiadas incluyeron el grado de diferenciación, la presencia de invasión perivascular y/o perineural y otras características estructurales de malignidad (patrones infiltrativo o acantolítico). Ninguna de estas variables mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Por tanto, nuestros resultados no han permitido establecer factores predictores de respuesta a nivel histológico, si bien es cierto que el escaso número de pacientes no respondedores (n=7) supone una limitación importante en este sentido. La referencia bibliográfica más específica a este respecto es el trabajo de Rossi *et al.*, que describe la evolución clínica e histológica de 14 KA tratados con MTX-il de forma neoadyuvante al tratamiento quirúrgico <sup>97</sup>. A diferencia de nuestros resultados, los autores hallaron en el subgrupo de pacientes no respondedores más características histológicas de agresividad (pobre diferenciación, invasión perineural y patrón infiltrativo) que en el subgrupo de respondedores. Sin embargo, la muestra empleada en dicho estudio es muy pequeña (10 respondedores frente a 4 no respondedores) como para establecer conclusiones con significación estadística.

Aunque nuestro análisis comparativo entre respondedores y no respondedores no ha detectado factores anatomopatológicos predictores de respuesta, ha puesto de manifiesto otro dato relevante: todos los pacientes no

respondedores presentaron inflamación linfohistiocitaria y focos de necrosis parcial de foema similar a los pacientes respondedores. Esto implica la existencia de respuesta al tratamiento a nivel celular a pesar de la falta de respuesta a nivel clínico. De este modo, los 7 pacientes “no respondedores” desde el punto de vista clínico, se podrían clasificar como “respondedores parciales” desde el punto de vista histológico. Este hallazgo es coherente con la observación clínica de reducción tumoral inicial con recrecimiento posterior que presentaron todos los casos no respondedores y apoya la teoría de que la intensificación del tratamiento sería una medida óptima para aumentar la tasa de respuesta en tumores de mayor tamaño.

### **7.5 Resultados cosméticos**

A pesar de que el objetivo prioritario del tratamiento del CEC es el control oncológico, el resultado cosmético y funcional es también una condición fundamental en su abordaje terapéutico. Una de las conclusiones de nuestro estudio es el excelente resultado cosmético tras la resolución completa con MTX-il, ya que todos los pacientes que la alcanzaron lo hicieron con una lesión cicatricial residual prácticamente inapreciable. Ninguno de ellos presentó cicatrices queloideas, hipertróficas o atróficas. Este dato es relevante ya que, a pesar de la inflamación local que induce el MTX-il al ejercer su efecto, hemos comprobado que ésta no influye negativamente en el resultado cosmético posterior. Tras la revisión bibliográfica, la única referencia encontrada respecto a cicatrización anómala tras MTX-il se encuentra en la serie de 9 pacientes de Patel *et al.*, en la que se describe un paciente con cicatrización hipertrófica <sup>107</sup>. En todos los demás casos publicados, los resultados cosméticos tras el tratamiento con MTX-il han sido excelentes.

La reducción del tamaño tumoral en el **grupo 1 - casos** frente al aumento del mismo en **grupo 2 - controles** supuso también una diferencia estadísticamente significativa en el número de reconstrucciones complejas entre ambos grupos ( $p < 0,0001$ ). En el **grupo 1 - casos** solo un 15% de los pacientes requirió una reconstrucción compleja (colgajo / injerto) del defecto quirúrgico,

frente al **grupo 2 - controles**, en el que se precisó reconstrucción compleja en el 40%. Estos resultados concuerdan con otros estudios publicados que comparan cohortes de pacientes tratados con MTX-il frente a no tratados. Martorell *et al.* observaron una diferencia significativa ( $p < 0,0001$ ) en cuanto a la necesidad de reconstrucciones complejas, con un 0% en el grupo tratado con MTX-il frente al 33,3% en el grupo tratado exclusivamente con cirugía <sup>96</sup>. En la misma línea, Salido *et al.* describieron un 37,2% de reconstrucciones complejas en el grupo tratado con MTX-il frente al 51,2% en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico aislado <sup>99</sup>. Las implicaciones estéticas (e incluso funcionales) de estas diferencias en cuanto a la técnica de reconstrucción del defecto son evidentes y suponen una de las principales ventajas del tratamiento con MTX-il.

Otro factor que puede influir en el resultado cosmético después de un tratamiento quirúrgico es la presencia de complicaciones postoperatorias en forma de infección y/o dehiscencia de la herida quirúrgica. Comparando las dos cohortes de nuestro trabajo, hallamos que estas complicaciones han sido menos frecuentes en el grupo de pacientes tratados con MTX-il, con un 2% de infecciones y un 1% de dehiscencias frente a un 6% y 5% respectivamente en el grupo de pacientes tratados solo con cirugía. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa para ambas variables. Consideramos que la mayor tasa de complicaciones en la cohorte de controles se justifica porque se trata de tumores de mayor tamaño en el momento del tratamiento quirúrgico. Esto implica la necesidad de reconstrucciones más amplias y complejas, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones y dehiscencias de la herida quirúrgica <sup>134</sup>.

Otra conclusión importante que se desprende del estudio es que, a pesar de la inflamación local de la lesión inducida por el MTX-il, ésta no ha aumentado el riesgo de dehiscencia ni de infección de la herida quirúrgica, ni ha influido negativamente en el resultado cosmético de la misma. En la literatura científica revisada no hemos encontrado datos específicos a este respecto.

## 7.6. Impacto económico y gestor

Nuestros resultados corroboran la eficiencia del tratamiento con MTX-il descrita previamente <sup>67,70</sup>. Por una parte, el gasto de farmacia del MTX-il es extremadamente bajo, con un coste por tratamiento de 2,50€. Por otra, se redujo de forma importante el número de intervenciones quirúrgicas, tanto ambulatorias (44 en cohorte de casos, frente a 80 en cohorte de controles) como en régimen de ingreso hospitalario (10 en cohorte de casos frente a 20 en cohorte de controles). A pesar de que la administración de la terapia neoadyuvante supone un incremento en el número de consultas sucesivas, el análisis global de los costes generados por cada uno de los grupos de nuestro estudio concluye que la cohorte de pacientes tratados con MTX-il consumió un 34,3% menos recursos económicos que la cohorte de controles (116.694€ en el **grupo 1 - casos** frente a 177.737€ en el **grupo 2 - controles**). No hemos encontrado ninguna referencia en la literatura científica a un estudio económico global similar al realizado con el que poder compararlo.

El diseño de nuestro estudio contemplaba la inclusión en lista de espera quirúrgica de todos los pacientes en el momento del diagnóstico histológico del CEC. Sin embargo, la efectividad del tratamiento neoadyuvante con MTX-il consiguió la resolución clínica del tumor en un porcentaje muy importante de los casos, lo que permitió evitar el tratamiento quirúrgico convencional en un 42% de los pacientes de la cohorte de casos. En estos pacientes, la confirmación histológica de la resolución tumoral se realizó mediante una biopsia incisional en consulta, que supone un gasto claramente inferior al derivado de la utilización de un quirófano. Además de las indudables ventajas médicas, funcionales y cosméticas para estos pacientes, la alta tasa de resoluciones completas obtenida en nuestro trabajo supuso también una importante agilización de la lista de espera quirúrgica, ya que se pudieron ocupar esos puestos con otros pacientes.



## **7.7 Perfil de seguridad**

No se observaron efectos secundarios relevantes clínicos ni analíticos asociados con el tratamiento con MTX-il en nuestra serie, coincidiendo con lo publicado hasta la fecha.

### **7.7.1 Complicaciones locales**

Según recoge la literatura científica, la administración intralesional de fármacos en tumores cutáneos puede causar cierto grado de dolor, eritema, ulceración o necrosis local <sup>67</sup>. La mayoría de nuestros pacientes (74%) presentó eritema perilesional que se desarrolló en los 2-4 días posteriores a la infiltración y se resolvió de forma espontánea en un periodo de 5-10 días. Este eritema fue de grado leve en el 96% de los pacientes y moderado en el restante 4%. En un 47% de los casos se objetivó necrosis parcial de las lesiones en la valoración realizada una semana después de la primera infiltración. Ningún paciente refirió molestias locales subjetivas asociadas ni requirió tratamientos adicionales (analgesia, antibiótico, curas, etc.). Nuestros datos concuerdan, por tanto, con lo publicado previamente respecto a la ausencia de reacciones locales que precisen medidas terapéuticas adicionales <sup>70</sup>.

Tras la revisión bibliográfica, no hemos identificado ningún trabajo que describa el uso de métodos cuantitativos en la medida del dolor asociado a la infiltración de MTX-il. En la mayoría de las publicaciones se habla de “ausencia de dolor” o “buena tolerancia” a la infiltración, sin cuantificarlo mediante ninguna escala. Salido *et al.* encontraron “dolor moderado” en el 60,47% de los casos de su cohorte de 43 pacientes (aunque no hacen referencia al empleo de ninguna escala categórica) y señalan este hecho como un dato discordante con la literatura <sup>99</sup>. En cualquier caso, los autores aclaran que dicho dolor no requirió ninguna medida adicional como la administración de anestésicos locales, analgésicos sistémicos o modificaciones en la terapia intralesional.

Se ha planteado la posibilidad de que el anestésico local administrado antes de la infiltración intralesional de metotrexato pudiera interferir con el efecto del fármaco por dilución del mismo o incluso de forma directa <sup>67</sup>. Recientemente, Moss *et al.* en un estudio prospectivo de 73 pacientes con KA, emplearon una

dilución de metotrexato en lidocaína con epinefrina (1:100.000), con una concentración final de 12,5 mg de principio activo <sup>98</sup>. Los autores justificaron esta preparación, no recogida previamente en la literatura científica, con la finalidad de disminuir el dolor durante el procedimiento y limitar la difusión sistémica del metotrexato gracias al vasoconstrictor. En este trabajo no se describe ninguna valoración del dolor asociado a la infiltración, por lo que no se puede comparar el impacto del uso de anestésico en la tolerancia a la administración del mismo. Los autores consiguieron un 98% de respuesta al tratamiento con un 88% de resoluciones completas tras 1-4 infiltraciones, empleando una dosis media de 8,12 mg de metotrexato por paciente y tratamiento. Los resultados de este estudio en cuanto a efectividad de la terapia son comparables a trabajos previos realizados en KA, lo que iría en contra de la hipótesis de la pérdida de efecto del MTX-il empleado de forma concomitante con un anestésico local.

En nuestra serie, obtuvimos un valor medio en la ENV de 2,7, que se corresponde con “dolor leve”. Esta puntuación refleja una buena tolerancia al tratamiento, coincidiendo, por tanto, con lo recogido en la literatura en cuanto a que se trata de un procedimiento bien tolerado que no requiere la administración previa de anestesia local.

### **7.7.2 Función renal**

Hasta el momento, no se ha descrito ningún efecto secundario sistémico con MTX-il en pacientes con función renal conservada. Sin embargo, se han documentado 3 casos de efectos adversos relacionados con el fármaco administrado intralesionalmente, todos ellos en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis (ERC categoría 5). Goebeler *et al.* publicaron en 2001 el primer caso de mielotoxicidad asociada a metotrexato intralesional <sup>93</sup>. Se trataba de un paciente con múltiples comorbilidades, incluyendo insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, que recibió una infiltración única de 12,5 mg de metotrexato en un KA localizado en región nasal. Este paciente desarrolló estomatitis, melenas y pancitopenia grave, que revisrtieron tras tratamiento con factor estimulante de granulocitos. Los autores atribuyeron estos efectos adversos, a pesar de la baja dosis administrada intralesionalmente, a la falta de aclaramiento renal del fármaco y a la deficiencia de ácido fólico, secundarias a

la insuficiencia renal terminal y a la hemodiálisis. Cohen *et al.* describieron otro caso de pancitopenia secundaria a infiltración intralesional de 25 mg de metotrexato, también en una paciente en hemodiálisis <sup>94</sup>. El último caso publicado de toxicidad asociada MTX-il es el descrito por Flynn *et al.* en 2012 <sup>95</sup>. Se trataba de un paciente con insuficiencia renal terminal en diálisis peritoneal, que desarrolló hepatotoxicidad, mucositis y pancitopenia tras la infiltración intralesional de 25 mg de metotrexato en un CEC en dorso de mano. El cuadro revirtió tras dos días de hemodiálisis asociada a tratamiento con leucovorina y ácido fólico.

En el diseño de nuestro estudio, se consideró criterio de exclusión la presencia de una FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>sc, de manera que no se incluyó ningún paciente de categoría 4-5 en la clasificación de la ERC. Sin embargo, 29 pacientes de los que recibieron tratamiento neoadyuvante con MTX-il presentaron ERC moderada (categoría 3: FG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>sc). La dosis de metotrexato, cuando se administra por vía oral o subcutánea, debe reducirse al 50% en caso de insuficiencia renal moderada (categoría 3) <sup>135,136</sup>. Dado que el fármaco administrado de manera intralesional tiene, en teoría, muy escasa o nula absorción sistémica, no se consideró necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes de nuestra serie con ERC categoría 3. Los controles analíticos en estos casos no evidenciaron alteraciones tras la administración del fármaco y ninguno de ellos sufrió ningún efecto adverso, clínico ni analítico, relacionado con el mismo. No hallamos referencias bibliográficas relativas al uso de MTX-il en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. A pesar de que el número de casos de nuestro estudio es limitado, los resultados sugieren que los pacientes con insuficiencia renal moderada (categoría 3) no presentan mayor riesgo de eventos adversos que aquéllos con función renal conservada y pueden ser candidatos a este tratamiento neoadyuvante con seguridad, sin necesidad de ajuste de dosis.

### **7.7.3 Función hepática**

La hepatotoxicidad es un efecto secundario conocido del metotrexato cuando se emplea de forma sistémica <sup>137</sup>. Se ha estimado que entre un 15 y un

50% de los pacientes en tratamiento crónico con dosis bajas o moderadas de metotrexato eleva las enzimas hepáticas GGT y GPT de forma leve y autolimitada, mientras que sólo un 5% sufre una elevación por encima del doble del límite superior de la normalidad <sup>138</sup>. Entre estos últimos, en más del 90% de los casos en los que se realizó biopsia hepática, no se detectaron alteraciones histológicas. La hepatotoxicidad secundaria al tratamiento con metotrexato sistémico es excepcional si no coexiste alguno de los siguientes factores de riesgo: consumo de alcohol, esteatosis hepática, hepatitis crónica por VHB o VHC, enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad, drogas hepatotóxicas, hiperlipidemia o dosis acumulada de metotrexato >1,5 g <sup>139</sup>. En cualquier caso, el tratamiento sistémico con metotrexato está contraindicado en caso de insuficiencia hepática grave, con valores de bilirrubina por encima de 5 mg/dl <sup>135</sup>.

Ningún paciente elegible para nuestro estudio tuvo que ser excluido por alteraciones en la función hepática. Entre los 100 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante con MTX-il, 8 presentaban alteraciones leves en la bioquímica hepática en el análisis previo al tratamiento. En todos los casos, estas alteraciones eran conocidas y se mantenían estables respecto a determinaciones realizadas con anterioridad. Dados los valores analíticos, correspondientes a alteraciones leves de la función hepática (ninguno duplicaba los límites superiores de la normalidad), no se consideró que existiera contraindicación para el tratamiento con MTX-il <sup>140</sup>. En todos los casos se realizaron análisis de control tras el tratamiento y en ninguno se detectaron cambios significativos en la bioquímica hepática ni otras alteraciones relevantes. Tampoco se produjeron cambios analíticos en los restantes pacientes del **grupo 1 - casos** con función hepática basal normal.

En la literatura científica sólo hemos hallado una referencia sobre hepatotoxicidad relacionada con el uso intralesional de metotrexato <sup>95</sup>. Se trata de uno de los casos descritos anteriormente, en el que un paciente con insuficiencia renal terminal en diálisis peritoneal desarrolló hepatotoxicidad, mucositis y pancitopenia tras una infiltración intralesional única de 25 mg de metotrexato. Aunque pueden existir sesgos por infracomunicación de resultados negativos, ninguno de los más de 160 casos publicados en la literatura en los

que se ha empleado MTX-il en KA/CEC ha presentado alteraciones en la bioquímica hepática en relación al tratamiento (con excepción del caso descrito). Nuestros datos coinciden con la bibliografía, ya que no hemos detectado cambios en los marcadores analíticos de función hepática, ni siquiera en aquellos pacientes con deterioro basal leve de la misma. Sin embargo, no existe evidencia científica de que la terapia neoadyuvante con MTX-il sea un procedimiento seguro en pacientes con alteraciones hepáticas moderadas/graves, por lo que consideramos adecuado evitar este tratamiento si existe una elevación superior al doble de la normalidad en los niveles de transaminasas/fosfatasa alcalina o con valores de bilirrubina > 5 mg/dl <sup>141</sup>.

#### **7.7.4 Pacientes inmunosuprimidos**

Los pacientes inmunosuprimidos tienen un riesgo mayor de desarrollar CEC y se ha descrito un potencial más agresivo de los tumores en este subgrupo de sujetos <sup>142</sup>. Por otro lado, la inmunosupresión asocia también un riesgo incrementado de infecciones, lo que, a efectos de nuestro estudio, podría complicar tanto la reacción inflamatoria local inducida por el MTX-il como el tratamiento quirúrgico definitivo.

En nuestro trabajo se incluyó un número bajo de pacientes inmunodeprimidos: 5 casos en el **grupo 1 - casos** y 7 en el **grupo 2 - controles**. A nivel descriptivo, en el **grupo 1 - casos** no se produjeron infecciones en ningún paciente, ni tras la infiltración del metotrexato ni tras el tratamiento quirúrgico definitivo. En el **grupo 2 - controles**, sólo encontramos 1 caso de infección de la herida quirúrgica tras el tratamiento convencional del tumor. No se registraron recidivas locales ni metástasis a distancia en inmunodeprimidos en ninguna de las dos cohortes.

Por tanto, a pesar de que el escaso número de pacientes inmunodeprimidos incluidos impide establecer conclusiones con potencia estadística, este subgrupo no ha presentado un comportamiento diferente a la cohorte global ni se han detectado riesgos añadidos para el uso MTX-il. Las descripciones bibliográficas a este respecto son muy escasas y todas ellas referidas a casos aislados <sup>97</sup>; sin embargo, en ninguna se señala un

comportamiento diferente en inmunodeprimidos tras el tratamiento con MTX-il. Serán necesarios estudios más amplios en este subgrupo de pacientes para poder establecer conclusiones firmes.

### **7.8 Datos de seguimiento**

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la afectación de márgenes tras el tratamiento quirúrgico entre ambas cohortes. En el **grupo 1 - casos**, el 100% de los tumores se extirpó con márgenes laterales libres y un 3% presentó el margen profundo afecto. En el **grupo 2 - controles**, el porcentaje de márgenes afectados fue del 2% en el margen lateral y del 3% en el margen profundo (todos los pacientes con afectación de márgenes laterales presentaron también afectación del margen profundo). Consideramos que este dato es relevante, ya que la inflamación perilesional que induce el MTX-il podría haberse comportado como factor de confusión a la hora de determinar los límites del tumor en el momento de la extirpación, aumentando la tasa de márgenes afectados. Nuestros resultados apuntan a que este hecho no influye a la hora de delimitar la lesión en perjuicio de la seguridad oncológica. No pudimos encontrar tras la revisión bibliográfica datos respecto a los márgenes oncológicos de los tumores tratados en neoadyuvancia con MTX-il.

Otra conclusión destacable de nuestro trabajo es la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el número de recidivas y metástasis entre las dos cohortes del estudio. En el **grupo 1 - casos**, se registraron 2 recidivas tumorales. La primera se produjo en un paciente con CEC moderadamente diferenciado de patrón infiltrativo, que redujo su tamaño tras tratamiento con MTX-il y que fue extirpado con márgenes libres. Seis meses después del tratamiento quirúrgico, tuvo lugar una recidiva tumoral que histológicamente demostró un CEC infiltrativo pobremente diferenciado. El otro caso de recidiva se produjo en un paciente no respondedor que presentaba un CEC en vértex de 21x16 mm, moderadamente diferenciado en la biopsia de confirmación diagnóstica. El tumor fue extirpado con márgenes libres, encontrándose en el estudio histológico de la pieza quirúrgica completa un CEC con varios factores de alto riesgo: pobre diferenciación celular, signos de

invasión perineural y 5 mm de profundidad. El TAC realizado como estudio de extensión no demostró persistencia tumoral, afectación de estructuras subyacentes ni lesiones a distancia. Se realizó radioterapia adyuvante y un mes después de la finalización de la misma, se produjo una recidiva local del CEC acompañada de lesiones satélites en cuero cabelludo, que se diagnosticaron como metástasis en tránsito. En el TAC realizado en ese momento, se confirmaron las lesiones descritas y se apreciaron lesiones ganglionares cervicales que posteriormente se confirmaron como metástasis de CEC.

En el **grupo 2 - controles**, se produjeron 2 casos de recidiva tumoral y 2 casos de metástasis. El primer caso que presentó recidiva fue un CEC nasal de 20x12 mm, moderadamente diferenciado, con patrón infiltrativo y 2 mm de profundidad, que reapareció 12 meses después de una cirugía con márgenes libres. El segundo caso desarrolló una recidiva tumoral 6 meses después de la extirpación quirúrgica con márgenes libres y 4 meses más tarde desarrolló metástasis ganglionares. Los 2 casos con metástasis en esta cohorte presentaban CEC con factores de alto riesgo: diámetro mayor >20 mm, localización en pabellón auricular en un caso, patrón histológico infiltrativo, profundidad de 5 mm en ambos casos y pobre diferenciación celular. Las metástasis fueron ganglionares y parotídeas y se produjeron 4 y 5 meses después de la cirugía, respectivamente.

Tras un tiempo de seguimiento medio de  $18,24 \pm 5,87$  meses, no se ha producido ninguna recidiva tumoral ni lesiones a distancia en aquellos pacientes que alcanzaron la resolución completa del CEC después del tratamiento con MTX-il. Esto coincide con lo descrito en la bibliografía respecto al control oncológico conseguido con esta terapia, aportando datos referidos a una cohorte prospectiva con mayor número de casos <sup>99,107</sup>.

## **7.9 Aplicación práctica de los resultados del estudio**

Las conclusiones prácticas que podemos extraer de los resultados de nuestro estudio y de su comparación con los datos disponibles en la literatura científica son las siguientes:

1. Aunque clásicamente el tratamiento con MTX-il se ha empleado en KA, su uso en otros tipos de CEC es también muy efectivo y seguro.
2. La reducción del tamaño tumoral optimiza el resultado funcional y cosmético del tratamiento quirúrgico. En los casos de resolución completa, la cicatriz resultante ha sido prácticamente inapreciable.
3. A pesar de que la indicación más descrita para el uso de MTX-il son los tumores de gran tamaño, nuestro estudio pone de manifiesto que los tumores de pequeño tamaño presentan una respuesta excelente a este tratamiento, con un porcentaje de resoluciones completas que supera el 70% y las indudables ventajas que ello supone para el paciente y para el sistema sanitario.
4. Al aumentar la dosis de metotrexato por unidad de superficie tumoral, se incrementa la probabilidad de obtener respuesta terapéutica. Teniendo en cuenta que la tasa de respuesta comienza a reducirse a partir de los 15 mm de *DMc*, en tumores por encima de este tamaño debemos considerar la intensificación del tratamiento en función de la respuesta obtenida.
5. Ninguno de nuestros pacientes presentó modificaciones en los análisis de control tras la administración de MTX-il. Por tanto, la realización rutinaria de estos controles no parece una medida eficiente. Sin embargo, hasta que existan estudios más amplios que corroboren el buen perfil de seguridad que ha demostrado el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada en nuestro trabajo, consideramos justificado el análisis de control en estos casos. De forma similar, creemos conveniente su realización en pacientes con antecedentes de hepatopatía o que presenten factores de riesgo relacionados con el potencial tóxico del metotrexato.
6. Desde el punto de vista económico, la administración de MTX-il en la práctica habitual de las consultas de Dermatología Oncológica supone una pauta muy eficiente, con una reducción global de costes superior al 30% respecto al manejo convencional.
7. Desde el punto de vista gestor, el tratamiento con MTX-il evita un porcentaje elevado de cirugías convencionales, con la consiguiente agilización de las listas de espera quirúrgicas.



8. Tras un seguimiento medio de 18,24 meses, ningún caso con resolución completa del tumor tras MTX-il ha desarrollado recidivas locales ni metástasis, por lo que se perfila como un tratamiento seguro desde el punto de vista oncológico.

### **7.10 Hipótesis para nuevos estudios**

La realización de este trabajo ha planteado nuevas hipótesis que servirán de base para futuros estudios en la misma línea de investigación:

1. Influencia de la localización tumoral en labio en la respuesta terapéutica.
2. Influencia del intervalo de tiempo entre la administración del tratamiento y la extirpación quirúrgica definitiva.
3. Modelos de intensificación del tratamiento.
4. Protocolos de eficiencia y seguridad de controles analíticos.
5. Comportamiento en pacientes inmunosuprimidos.
6. Impacto del tratamiento con MTX-il sobre el pronóstico oncológico del CEC.

## 8. CONCLUSIONES

---

1. El MTX-il es un tratamiento efectivo en la disminución del tamaño tumoral en el CEC, consiguiendo reducir la superficie del tumor en un 93% de los casos estudiados y alcanzando la resolución histológica completa en un 56%.
2. El tamaño tumoral actúa como factor predictor de respuesta al tratamiento: a menor tamaño tumoral, mayor tasa de respuesta. Esto se relaciona de forma directa con la dosis de fármaco administrada por unidad de superficie: a mayor dosis de metotrexato por  $\text{cm}^2$ , mayor tasa de respuesta. La localización en labio se perfila como posible factor predictor de buena respuesta al mostrar una clara tendencia a la significación estadística ( $p=0,093$ ).
3. El tratamiento con MTX-il es bien tolerado y seguro en pacientes con función renal conservada. En pacientes con enfermedad renal crónica moderada puede emplearse sin necesidad de ajuste de dosis, aunque está indicada la realización de controles analíticos.
4. El estudio ecográfico confirma el efecto del MTX-il en la reducción del espesor tumoral, que ha sido porcentualmente mayor y/o más precoz que la reducción de los diámetros en superficie. La ecografía cutánea optimiza la monitorización de la respuesta terapéutica y consigue una buena correlación ecográfico-histológica en la medida del espesor tumoral.
5. A nivel histológico, el MTX-il produce una inflamación crónica local asociada a áreas de necrosis. Por otra parte, induce una fibrosis asimilable a la dermis que justifica el excelente resultado cosmético y facilita el seguimiento de estos pacientes.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Soyer HP, Rigel DS, Wurm EMT. 2012. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. En *Dermatology* - 3rd ed. Vol 2. Ed Elsevier. 1773-1794.
2. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017; 177: 373-381.
3. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis and disease-specific death. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 419-428.
4. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano Ortega S. Evolución de la incidencia del cáncer de piel en el periodo 1978-2002. *Actas dermosifiliogr* 2010; 101: 39-46.
5. Que SKT, Zwald FO, Schmuts CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:237-247.
6. Andersson EM, Paoli J, Wastensson G. Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal and inland áreas of Western Sweeden. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: e69-e74.
7. Brewster DH, Bhatti LA, Doherty VR et al. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1295-1300.
8. Martín García E, Arias Santiago S, Serrano Ortega S, Buendía Eisman A. Evolución de la incidencia del cáncer de piel y labio durante el periodo 1978-2007. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108: 335-345.
9. Rogers HW, Weinstock MA, Coldiron BM et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1081-1086.
10. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Olazagasti Lourido JM, Sosa Seda IM et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted county, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 890-898.

11. Pickering CR, Zhou JH, Frederick MJ et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6582-6592.
12. South AP, Purdie KJ, Leigh IM et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2630-2638.
13. Parekh V, Seykora J. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Lab Med* 2017; 37: 503-525.
14. Xiang F, Lucas R, Neale R et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1063-1071.
15. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Stern RS et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513-519.
16. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 253-261.
17. Omland SH, Gniadecki R, Omland LH et al. Skin cancer risk in hematopoietic stem-cell transplant recipients compared with background population and renal transplant recipients: a population-based cohort study. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 177-183.
18. Velez NF, Karia PS, Schmults CD et al. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 280-287.
19. Aldabagh B, Angeles JG, Arron ST et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papillomavirus: is there an association? *Dermatol Surg* 2013; 39: 1-23.
20. Torchia D, Massi D, Fabbri P et al. Multiple cutaneous precanceroses and carcinomas from combined iatrogenic/professional exposure to arsenic. *Int J Dermatol* 2008; 47: 592-593.

21. Gallagher RP, Bajdik CD, Fincham S et al. Chemical exposures, medical history and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 419-424.
22. Jaju PD, Ransohoff KJ, Sarin KY et al. Familial skin cancer síndromes: increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 437-451.
23. Knackstedt TJ, Collins LK, Li Z et al. Squamous cell carcinoma arising in hypertrophic lichen planus: a review and analysis of 38 cases. *Dermatol Surg* 2015; 41: 1411-1418.
24. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management and novel trends. *International Journal of Dermatology* 2015; 54: 130-140.
25. Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Ferrandiz C, Ariza A. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK 1) is the most common lesión associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *JEADV* 2015, 29: 991-997.
26. Broders AC. Squamous epitelioma of the skin. *Ann Surg* 1921; 73: 141-160.
27. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma: an update and review. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1220-33.
28. Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS et al. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a clinical and pathological study of 101 cases. *Oral Oncology* 2009; 45: 47-51.
29. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer* 2011; 1-13.
30. Petter G, Haustein UF. Histologic subtypin and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000; 26: 521-528.
31. Salmon PJ, Hussain W, Geisse JK et al. Sclerosing squamous cell carcinoma of the skin, an underemphasized locally aggresssive variant: a 20-year experience. *Dermatol Surg* 2011; 37: 664-670.
32. Martorell-Calatayud A, Sanmartin-Jimenez O, Cruz-Mojarrieta J, Guillen-Barona C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas dermosifiliogr* 2013; 104: 367-379.

33. Schmults CD, Karia PS, Carter JB et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer*; 46: 1563-1572.
34. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 713-720.
35. Carter JB, Johnson MM, Schmults CD et al. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *JAMA Dermatol* 2013; 149:35-41.
36. Harris BN, Bayoumi A, Bewley AF et al. Factors associated with recurrence and regional adenopathy for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156: 863-869.
37. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R et al. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012; 106: 811-815.
38. Eingentler TK, Leiter U, Häfner HM et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 2309-2315.
39. Haisma MS, Plaat BEC, Bijl HP et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 722-730.
40. Krediet JT, Beyer M, Lenz K et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1029-1036.
41. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell skin cancer. Version 2.2019 – October 23, 2018.
42. Bonerandi J, Beauvillain C, Caquant L et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (s5): 1.

43. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976-990.
44. Peat B, Insull P, Ayers R. Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ Journal of Surgery* 2012; 82: 230-233.
45. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 957-966.
46. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatology* 2013; 149: 402-410.
47. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., editores. *AJCC Cancer staging manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
48. Baum CL, Wright AC, Martinez JC, Arpey CJ, Brewer JD, Roenigk RK, Otley CC. A new evidence-based risk stratification system for cutaneous squamous cell carcinoma into low, intermediate and high risk groups with implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:141-147.
49. Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T, Häfner HM. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 579-586.
50. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1989-2007.
51. Kauvar A, Arpey C, Hzur G, Olbricht S, Bennett R. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment. Part II: squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg* 2015; 0: 1-27.
52. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management and novel trends. *Inter J Dermatol* 2015; 54: 130-140.

53. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, Zeitouni NC, Nestico J, Vona KL, Groman A, Khusalani NI. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): the Roswell Park experience and a review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 545-548.
54. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, Certain A, Duval X, Crickx B, Buffard V, Basset-Seguin N, Saez P, Duval-Modeste AB, Adamski H, Mansard S, Grange F, Dompormartin A, Faivre S, Mentre F, Avril MF. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3419
55. Reigneau M, Robert C, Routier E, Mamelle G, Moya-Plana A, Tomasic G, Mateus G. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2015; 173: 527-534.
56. William WN, Feng L, Ferrarotto R, Ginsberg L, Kies M, Lippman S, Glisson B, Kim ES. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 1110
57. Gold KA, Kies MS, William WN, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer* 2018; 124: 2169
58. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Gumiski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ASL, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khusalani NI, Modi B, Schadendorf D, Gao B, Seebach F, Li J, Mathias M, Booth J, Mohan K, Stankevich E, Babiker HM, Brana I, Gil-Martin M, Honsi J, Johnson ML, Moreno V, Niu J, Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Yankopoulos GD, Lowy I, Fury MG. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *N Eng J Med* 2018; 379: 341
59. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcome of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10 year single institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1220-1225.



60. Babilas P, Landthaler M, Szeimies R. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 340-348.
61. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS ONE* 2014; 9:e96829.
62. Otley CC, Stasko T, Lebwohl M et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects. *Dermatol Surg* 2006; 32: 562-568.
63. Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1363-74.
64. Chen AC, Martin AJ, Damian DL et al. A phase III randomized trial of nicotinamide for skin-cancer prevention. *N Engl J Med* 2015; 373:1618-1626.
65. Klein E, Helm F, Milgrom H, Stoll HL Jr, Trenkle HL. Tumors of the skin, II: keratoacanthoma; local effect of 5-fluorouracil. *Skin* 1962; 1: 153-156.
66. Seger EW, Tarrantino IS, Neill BC, Wang T. Relative efficacy of nonoperative treatment of keratoacanthomas. *J Cutan Med Surg* 2019; doi: 10.1177/1203475419882336.
67. Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: a practical review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 689-702.
68. Annest NM, VanBeek MJ, Arpey CJ, Whitaker DC. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 989-993.
69. Melton JL, Nelson BR, Stough DB, Brown MD, Swanson NA, Johnson TM. Treatment of keratoacanthomas with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1017-1023.
70. Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 413-422.
71. Bogner NP, Cheney RT, Zeitouni NC. Giant keratoacanthoma: case report and review of the English literature. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 252-257.
72. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Baker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S et al. European S3 guidelines on the

- systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1-70.
73. Tsai CW, Lai FJ, Sheu HM, Lin YS, Chang TH, Jan MS et al. WWOX suppresses autophagy for inducing apoptosis in methotrexate-treated human squamous cell carcinoma. *Cell Death and Diseases* 2013; 4: 1-12.
  74. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20: 216-228.
  75. Callen JP, Kulp-Shorten CL, Wolverton SE. Methotrexate. *Comprehensive dermatologic drug therapy*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2007; 147-164.
  76. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1370-1382.
  77. El Sheikh AAK, Van Den Houvel JJMW, Koenderink JB, Russel FGM. Interaction of non-steroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistant protein (MRP) 2/ABCC4-mediated methotrexate transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 229-235.
  78. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-150.
  79. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012; 307: 1941-51.
  80. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM et al. Removal of methotrexate by peritoneal dialysis and hemodialysis in a single patient with end stage renal disease. *Am J Med Sci* 2006; 332: 156-158.
  81. Howard SC, McCormic J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016; 21: 1471-82.
  82. Kazlow DW, Federgrun D, Kuirtin S, Lebwohl MG. Cutaneous ulceration caused by methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S197-198.
  83. Wollina K, Stander K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis: short and long term toxicity in 104 patients. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 406-410.

84. Tilling L, Townsend S, David J, Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Invest* 2006. 26: 55-62.
85. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H et al. Long-term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 2005. 64: 207-211.
86. Laleveé S, Lebrun-Vignes B, Simon C, Laugier D, Fardet L. French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance. Cytopenia induced by low dose methotrexate: an analysis of 433 cases from the french pharmacovigilance database. *Eur J Intern Med* 2019; 67: 97-101.
87. Phillips TJ, Jones TH, Baker H. Pulmonary complications following methotrexate therapy. *J Am Acad Dermatol* 1986; 16: 373-375.
88. Swierkot J, Szechinski J, Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 473-492.
89. Temprano KK; Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112-121.
90. Johns TD, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 978-980.
91. Yokoi I, Ishikawa E, Koura A, Hosokawa Y, Tamai A, Nakai K, Moriue J, Moriue T, Yoneda K, Kubota Y. Successful treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 319-320.
92. Anyfantakis V, Dammak A, Wierzbicka-Hainaut E, Camus M, Osdoit S, Levilain P, Guillet G. Efficacy of intralesional methotrexate in specific cutaneous involvement of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 856-863.
93. Goebeler M, Lurz C, Kolve-Goebeler ME, Brocker EB. Pancytopenia after treatment of keratoacanthoma by single lesional methotrexate infiltration. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1104-1105.
94. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Pancytopenia after a single intradermal infiltration of methotrexate. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 648-651.

95. Flynn KN, Johnson MS, Brink WC et al. Pancytopenia, mucositis and hepatotoxicity after intralesional methotrexate injection in a patient treated with peritoneal dialysis. *Am J Syst Pharm* 2012; 69: 578-582.
96. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, Sanmartin O, Serra-Guillen C, Botella-Estrada R et al. Intralesional infusión of methotrexate as neoadjuvant therapy improves the cosmetic and functional results of surgery to treat keratoacanthoma: results of a randomized trial. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 605-615.
97. Rossi AM, Park B, Qi B, Lee E, Busam KJ, Neahl KS. Solitary large keratoacanthomas of the head and neck: an observational study. *Dermatol Surg* 2017; 43: 810-816.
98. Moss M, Weber E, Hoverson K, Montemarano AD. Management of keratoacanthoma: 157 tumors managed with surgery or intralesional methotrexate. *Dermatol Surg* 2019. DOI 10.1097/DSS 00000000001739.
99. Salido-Vallejo R, Cuevas-Asencio I, Garnacho-Saucedo G, González-Menchén A, Alcántara-Reifs C, De la Corte-Sánchez S, Velez A, Moreno-Gimenez JC. Neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. *JEADV* 2016; 30: 1120-1124.
100. Memoria Hospital Gregorio Marañón 2018 [consultada 15 de noviembre de 2019]. Disponible en <https://comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/nosotros/memorias-0>.
101. Vicente-Herrero MT, Delgado-Bueno S, Bandrés-Moyá M, Iñiguez de la Torre MV, Capdevila-García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25: 228-236.
102. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating scales and visual analogue scales for assesment of pain intensity in adults: a systematic literatura review. *J Pain Symptom Manage* 2001; 41: 1073-1093.
103. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (I). *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 94-108.

104. Precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria [consultado 04 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadertype=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DPrecios+p%C3%BAblicos79942.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352936719948&ssbinary=true>.
105. Autbut N, Alain J, Claveau J. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective case series. *J Cutan Med Surg* 2012; 16: 212-217.
106. Yoo MG, Kim IH. Intralesional methotrexate for the treatment of keratoacanthoma: retrospective study and review of the Korean literature. *Ann Dermatol* 2014; 26:172-176.
107. Patel NP, Cervino AL. Treatment of keratoacanthoma: Is intralesional methotrexate an option? *Can J Plast Surg* 2011; 19: e15-18.
108. Cuesta-Romero C, de Grado Pena J. Intralesional methotrexate in solitary keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 1998; 134: 513-514.
109. Spieth K, Gille J, Kaufmann R. Intralesional Methotrexate as effective treatment in solitary giant keratoacanthoma of the lower lip. *Dermatology* 2000; 200: 317-319.
110. Hurst LN, Gan BS. Intralesional methotrexate in keratoacanthoma of the nose. *Br J Plast Surg* 1995; 48: 243-246.
111. Plasencia-Gómez A, Calderón-Rocher C, Proy-Trujillo H, Moreno-Coutino G. Neoadjuvant intralesional methotrexate before surgery in squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2014; 40: 584-586.
112. Chitwood K, Etzkorn J, Cohen G. Topical and intralesional treatment of nonmelanoma skin cancer: efficacy and cost comparison. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1306-1316.
113. Hernández-Ibañez C, Aguilar-Bernier M, de Troya Martín M. Ecografía aplicada al manejo del cáncer cutáneo no melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106 (Supl 1): 21-28.
114. Mollet-Sánchez J, López Villaescusa M. Ecografía del carcinoma basocelular y del carcinoma espinocelular. En: Alfageme F, Rouston G, editores. *Ecografía en Dermatología y Dermoestética*. 1ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2017. p77-81.

- 115.Wortsman X, Jemec GBE. High resolution ultrasound applications in dermatology. *Rev chilena Dermatol* 2006; 22:37-45.
- 116.Alfageme-Roldán F. Ecografía cutánea. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 891-899.
- 117.Schimid-Wednter M, Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch Dermatol* 2005; 141: 217-224.
- 118.Bezugly A. High frequency ultrasound study of skin tumors in dermatological and aesthetic practice. *Med Ultrason* 2015; 17: 541-544.
- 119.Jovanovic DL, Katic V, Jovanovic B. Value of preoperative determination of skin tumors thickness with 20-MHz ultrasound. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 269-270.
- 120.Marmur ES, Berkowitz EZ, Fuchs BS, Singer GK, Yoo JY. Use of high-frequency, high-resolution ultrasound before Mohs surgery. *Dermatol Surg.* 2010; 36:841-847.
- 121.Kaikaris V, Samsanavicius D, Maslauskas K, Rimdeika R, Valiukeviciene S, Makstiene J et al. Measurement of melanoma thickness - comparison of two methods: ultrasound versus morphology. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2011; 64: 796-802.
- 122.Desai TD, Desai AD, Horowitz DC, Kartono F, Wahl T. The use of high-frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 2007; 33:1220-1227.
- 123.Jambusaria-Pahlajani A, Schmults CD, Miller CJ, Shin D, Williams J, Kurd SK. Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2009; 35:9-15.
- 124.Manea A, Crisan D, Badea AF, Dumitrascu DI, Baciut M, Bran S el al. The value of ultrasound diagnosis in the multidisciplinary approach of cutaneous tumors. Case report. *Med Ultrason* 2018; 20: 108-110.
- 125.Crisan D, Sannino G, Lupsor M, Badea R, Amzica F. Ultrasonographic staging of cutaneous malignant tumors: an ultrasonographic depth index. *Arch Dermatol Res* 2011; 305: 305-313.
- 126.Nassiri-Kashani M, Sadr B, Fanian F, Kamyab K, Noormohammadpour P, Shahshahani M el al. Pre-operative assesment of basal cell carcinoma

- dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology. *Skin Research and Technology* 2013; 19: e132-138.
127. Bobadilla F, Wortsman J, Muñoz C, Segovia L, Espinoza M, Jemec G. Pre-surgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: correlation with histology. *Cancer Imaging* 2008; 8: 163-172.
  128. Remling R, Mempel M, Schnopp N, Abeck D, Ring R. Intralesional methotrexate injection: an effective time and cost saving therapy alternative in keratoacanthomas that are difficult to treat surgically. *Hautazart* 2000; 51: 612-614.
  129. Vischer J, Van der Wal K, Blanken R, Willemse F. Treatment of giant keratoacanthoma of the skin of the lower lip with intralesional methotrexate: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 93-95.
  130. Bostanci S, Kocyigit P, Alp A, Erdem C, Gurgey E. Treatment of basal cell carcinoma located in the head and neck región with intralesional interferón  $\alpha$ -2<sup>a</sup>. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 661-667.
  131. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferón  $\alpha$ -2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermato Surg* 2004; 30: 116-120.
  132. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Sánchez-Arca M, Moreno-Giménez JC. Neoadjuvant intralesional methotrexate before surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the lower lip. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1849-1850.
  133. Radhika P, Atit R, Thulabandu V, Chen D. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2018; 7: 1-19.
  134. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regneration of dermis: scarring and cells involved. *Cells* 2019; 8: 607.
  135. Saleh K, Schmidtchen A. Surgical site infections in dermatologic surgery: etiology, pathogenesis and current preventative measures. *Dermatol Surg* 2015; 41: 537-549.
  136. Ficha técnica metotrexato [consultado 17 enero 2018] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57241/FT\\_57241.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57241/FT_57241.html)
  137. Nedelcu RI, Balaban M, Turcu G, Brinzea A, Ion DA, Anthone M, Hodorogea A, Calinescu A, Badarau AI, Popp CG et al. Efficacy of

- methotrexate as anti-inflammatory and antiproliferative drug in dermatology: three cases report. *Exp Ther Med* 2019; 18: 905-910.
138. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis* 2014; 15: 517-24.
139. Methotrexate. Livertox: Clinical and research information on drug induced liver toxicity. NIDDK, n.d. [consultado en 28 Agosto 2019]. Disponible en <http://livertox.nlm.nih.gov/methotrexate.html>
140. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a metaanalysis of clinical trials. *Inflam Bowel Dis* 2012; 18: 359-367.
141. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35.
142. Goicoechea CG. Farmacología del metotrexato. *Reumatol Clin Supl.* 2016; 11:3-7.
143. Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous cell carcinoma: review of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging guidelines, prognostic factor and histopathologic variants. *Adv Anat Pathol* 2017; 24: 171-194.



## 10. ANEXOS

---

**ANEXO I** Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. ***Neoadjuvant intralesional methotrexate in squamous cell carcinoma of the lip.*** Australas J Dermatol. 2019 May;60(2):158-160. doi: 10.1111/ajd.12946. Epub 2018 Oct 24.

**ANEXO II** Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Carretero-López F, Díez-Sebastián J, Suárez-Fernández R. ***Cutaneous ultrasound for tumor thickness measurement in squamous cell carcinoma: the effect of neoadjuvant intralesional methotrexate in 40 patients.*** Dermatol Surg. 2019 Sep 10. doi: 10.1097/DSS.0000000000002139.

**ANEXO III** Comunicaciones en actos científicos relacionadas con la investigación.



## LETTER TO THE EDITORS

## Research Letter

Dear Editor,

*Neoadjuvant intralesional methotrexate in squamous cell carcinoma of the lip*

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common skin cancer. Neoadjuvant therapy with intralesional agents is used to reduce the size of the tumour before surgery.<sup>1</sup> This leads to smaller surgical defects with easier reconstruction, improved functionality and better aesthetic results. Intralesional modalities allow for local delivery of potent chemotherapeutic drugs, avoiding systemic toxicity. Nevertheless, the lack of large well-designed trials or guidelines for the use of intralesional chemotherapy leaves the clinician with little evidence to guide practical management decisions.

Intralesional methotrexate (intralesional-MTX) is one of the most reported agents used to treat cSCC.<sup>2</sup> Methotrexate is a dihydrofolate reductase inhibitor that blocks cell division and results in an antiproliferative effect. Liquid formulations are affordable and widely available. Intralesional infiltration achieves higher intracellular drug concentration in cSCC cells, which are much more sensitive to the cytotoxic effect than non-dysplastic cells.<sup>3</sup> Intralesional-MTX causes tissue necrosis and lesion shrinkage, improving surgical approach and reducing the risk of complications.

We conducted a prospective study, in which 10 consecutive patients with cSCC of the lip were included. We obtained histological confirmation of cSCC before intralesional-MTX treatment. All patients were scheduled for conventional surgical treatment at the time of diagnosis confirmation. During the waiting period until the scheduled surgery, two doses of 20 mg intralesional-MTX in prefilled syringes (50 mg/mL) were administered directly into tumour with 1 week apart (total dose of 40 mg per treatment/patient). An assessment of the pain during the infiltration was made by means of a visual analogue scale (VAS: 0 without pain–10 maximum pain). No local anaesthesia was used before MTX infiltration.

Analytical tests (full blood count, liver and renal function) were performed before and after intralesional treatment. None of our patients showed chronic kidney disease, as MTX is not recommended with glomerular filtration rate  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>4</sup>

Tumour size measurements were calculated on the tumour surface (after diagnostic biopsy) in two axes: major diameter and minor diameter.

An approval by the Pharmacy and Therapeutics Review Board of our centre was obtained, and all patients were adequately informed about the treatment and gave their written consent.

We included 10 patients (six men) with cSCC of the lip: nine in the lower lip and one in the upper lip. One of them was an active smoker, and three were former smokers ( $>20$  years). Mean time interval between the first infiltration of intralesional-MTX and the final surgical treatment was 48.7 days.

Response to neoadjuvant treatment was observed in all patients (Figs 1,2). Clinical measurements before and after treatment with MTX are shown in Table 1.



Figure 1 Lower lip cSCC before and after intralesional-MTX treatment.



Figure 2 Upper lip cSCC before and after intralesional-MTX treatment.

Funding: We declare that we have not obtained any funding source to carry out this study.

Conflict of interest: None.

**Table 1** Clinical measurements (mm) pre- and post intralesional-MTX treatment

Patient	Sex Age	Lip location	Histological grade (differentiation)	Time interval (days)	Major diameter			Minor diameter		
					pre il-MTX	post il-MTX	% reduction	pre il-MTX	post il-MTX	% reduction
1	F 84	Lower	Moderate	50	25	5	80	18	3	83.3
2	F 53	Upper	Well	45	34	22	35.3	21	11	47.6
3	M 71	Lower	Well	65	15	0	100	14	0	100
4	F 84	Lower	Moderate	51	9	0	100	8	0	100
5	F 87	Lower	Well	45	25	13	48	15	7	55.3
6	M 86	Lower	Moderate	44	16	12	25	15	8	46.6
7	M 85	Lower	Moderate	48	24	8	66.7	18	4	77.8
8	M 73	Lower	Moderate	50	16	0	100	14	0	100
9	M 82	Lower	Moderate	45	17	13	23.5	15	8	46.6
10	M 81	Lower	Moderate	46	18	12	33.3	16	8	50

il-MTX, intralesional methotrexate.

Before treatment, the major and minor mean diameters of the lesions were 19.9 mm and 15.4 mm respectively. The average decrease in the major diameter was 11.4 mm (4–20 mm), which represents a 57.28% of the mean diameter before treatment. The average decrease in minor diameter was 10.5 mm (7–15 mm), which represents a 68.18% of the mean diameter before treatment. None of our patients suffered any side effects related to intralesional-MTX.

Complete resolution of the tumour, confirmed histopathologically, was achieved in three patients (30%); these cases were the three smaller-sized lesions of our series.

The procedure was well tolerated, with an average VAS pain score of three points. After a mean follow-up of 18.4 months (16–24), lesions have not recurred in any of our patients.

The results of our study support the utility of intralesional-MTX to reduce the tumour size in cSCC. There are some cases reported using this therapy in cSCC of the lip with excellent response or even complete resolution.<sup>5–7</sup> Salido-Vallejo and colleagues,<sup>8</sup> in a study of two historical cohorts of cSCC cases treated with surgery or with neoadjuvant intralesional-MTX plus surgery, found lip location as a subgroup of patients most likely to benefit from this technique. Our results support this conclusion, with a response rate of 100% and a 30% of complete resolution.

The significant decrease in tumour size allowed for a more simple surgical approach with less morbidity and better functional and cosmetic results. Only three of our patients needed a complex surgical reconstruction after tumour shrinkage due to intralesional therapy.

Our safety data matched those observed in the literature with no side effects related to intralesional-MTX. The prior determination of kidney function avoided the potential development of pancytopenia due to intralesional therapy, as the cases reported in patients under dialysis.<sup>9,10</sup>

Our experience proposes neoadjuvant intralesional-MTX as an excellent option in lip cSCC: it significantly reduces tumour size, is well tolerated and is low in cost.

Randomized controlled trials are needed in order to establish the optimal treatment regimen and to define

those subgroups of patients who could benefit the most from this treatment.

Marta Bergón-Sendín  | Ana Pulido-Pérez |  
Ricardo Suárez-Fernández

Department of Dermatology, Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid, Spain

## REFERENCES

- Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; **64**: 413–22.
- Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for non-melanoma skin cancer: a practical review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; **65**: 689–702.
- Firestone WM, Fitzgerald GB, Wick MN. A comparison of the effects of antitumor agents upon normal human epidermal keratinocytes and human squamous cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 1990; **94**: 657–61.
- Flynn KN, Johnson MS, Brink WC *et al.* Pancytopenia, mucositis and hepatotoxicity after intralesional methotrexate injection in a patient treated with peritoneal dialysis. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2012; **69**: 578–82.
- Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Sanchez-Arca M *et al.* Neoadjuvant intralesional methotrexate before surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the lower lip. *Dermatol. Surg.* 2012; **58**: 1849–50.
- Spieth K, Gille J, Kaufmann R. Intralesional Methotrexate as effective treatment in solitary giant keratoacanthoma of the lower lip. *Dermatology* 2000; **200**: 317–9.
- Plasencia-Gomez A, Calderón-Rocher C, Proy-Trujillo H *et al.* Neoadjuvant intralesional methotrexate before surgery in squamous cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 2014; **40**: 584–6.
- Salido-Vallejo R, Cuevas-Asencio I, Garnacho-Saucedo G *et al.* Neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; **30**: 1120–4.
- Goebeler M, Lurz C, Kolve-Goebeler ME *et al.* Pancytopenia after treatment of keratoacanthoma by single lesional methotrexate infiltration. *Arch. Dermatol.* 2001; **137**: 1104–5.
- Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Pancytopenia after a single intradermal infiltration of methotrexate. *J. Drugs Dermatol.* 2005; **4**: 648–51.



## ANEXO II

# Cutaneous Ultrasound for Tumor Thickness Measurement in Squamous Cell Carcinoma: The Effect of Neoadjuvant Intralesional Methotrexate in 40 Patients

MARTA BERGÓN-SENDÍN, MD,\* ANA PULIDO-PÉREZ, MD,\* FERNANDO CARRETERO LÓPEZ, MD,<sup>†</sup> JESÚS DíEZ-SEBASTIÁN, PhD,<sup>‡</sup> AND RICARDO SUÁREZ-FERNÁNDEZ, PhD\*

**BACKGROUND** Intralesional methotrexate (il-MTX) has been used as neoadjuvant therapy for cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) but studies on its effects on tumor thickness are lacking.

**OBJECTIVE** The objective of this study was to evaluate il-MTX response with ultrasound examination.

**METHODS** The authors conducted a prospective study in 40 patients with histologically confirmed cSCC. Neoadjuvant il-MTX therapy was administered before surgery. Ultrasound evaluation was performed before the first infiltration and before surgical treatment.

**RESULTS** Response to neoadjuvant treatment was observed in 92.5% of patients, both clinically and sonographically. There was a good correlation between both types of measurements, with  $r = 0.892$  for the minor diameter and  $r = 0.944$  for the major diameter ( $p < .001$ ). The authors found an ultrasound overestimation compared to the clinical measurements in 92.5% of patients (mean overestimation: 1.08 mm). There was a good correlation between ultrasound and histological measurements in tumor thickness with  $r = 0.932$  ( $p < .01$ ), with an ultrasound overestimation in 97.5% of cases (mean overestimation: 0.90 mm).

**CONCLUSION** Neoadjuvant il-MTX can reduce not only surface tumor dimensions but also tumor thickness. Ultrasound improves treatment response control with greater accuracy than clinical assessment alone.

*The authors have indicated no significant interest with commercial supporters.*

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most-common malignant cutaneous tumor and has infiltrating and metastatic capacity. Its metastatic potential is estimated at 3.7% to 5% of cases, with a cancer-specific mortality of 2.1%.<sup>1</sup>

For several years, some therapeutic strategies have been proposed to control or reduce tumor size before definitive surgical treatment. Among them, intralesional chemotherapy with different drugs has been described with encouraging results but without large well-designed trials.<sup>2</sup> One of the most commonly used drugs is intralesional methotrexate (il-MTX), with which significant reductions in tumor size, calculated

by tumor superficial measurements, have been achieved. Methotrexate is an antiproliferative drug that blocks cell division by inhibiting the enzyme dihydrofolate reductase. The intralesional infiltration with methotrexate achieves higher intracellular concentrations in cSCC cells, since they are  $>10^4$  times more sensitive to its cytotoxic effect than non-neoplastic cells. Although the available scientific literature is scarce and based mainly on clinical cases and case series, the described response rates are very high (88%–92%).<sup>3</sup>

In the past decade, high-frequency cutaneous ultrasound has become an important tool in dermatological

\*Department of Dermatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>†</sup>Department of Radiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>‡</sup>Department of Preventive Medicine, Hospital General Universitario La Paz, Madrid, Spain

© 2019 by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.  
ISSN: 1076-0512 • Dermatol Surg 2019;00:1–7 • DOI: 10.1097/DSS.0000000000002139

### ANEXO III

1. Bergón M, Rodríguez V, Molina I, Rodríguez E, Suárez R, Pulido A. ***Carcinoma epidermoide cutáneo y metotrexato intralesional: una estrategia terapéutica a tener en cuenta.*** XXXXV Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Madrid, 2017.
2. Bergón M, Molina I, Pulido A, Vilas Boas P, Suárez R. ***Effect of intralesional methotrexate on cutaneous squamous cell carcinoma thickness.*** 26th EADV Congress. Ginebra. Septiembre, 2017.
3. Bergón M, Barchino L, Pulido A, Vilas Boas P, Suárez R. ***Tratamiento neoadyuvante con metotrexato intralesional en carcinoma epidermoide: efecto sobre el espesor tumoral.*** XXX Reunión Grupo Español Dermatología Quirúrgica, Láser y Oncología Cutánea de la AEDV. San Sebastian. Noviembre 2017.
4. Bergón M, Pulido A, Vilas Boas P, Molina I, Sanchez A. ***Carcinoma epidermoide cutáneo de pequeño tamaño y metotrexato intralesional: estudio prospectivo de 30 pacientes.*** XXXXVI Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Palma de Mallorca, 2018.
5. Bergón M, Pulido A, Barchino L, Sánchez A, Suárez R. ***Safety profile of intralesional methotrexate in patients with chronic kidney disease.*** 27th EADV Congress. Paris. Septiembre, 2018.
6. Bergón M, Pulido A, Sánchez A, Mateos A, Suárez R. ***Neoadjuvant intralesional methotrexate in squamous cell carcinoma of the lip.*** 27th EADV Congress. Paris. Septiembre, 2018.

7. Bergón M, Pulido A, Vilas Boas P, Nieto LM, Suárez R. ***Estudio prospectivo con metotrexato intralesional neoadyuvante en carcinoma epidermoide cutáneo en 70 pacientes.*** Reunión del Grupo Español de Oncología y Cirugía. Málaga. Noviembre, 2018.
8. Bergón M, Pulido A, Sánchez A, Mateos A, Suárez R. ***Histological changes after intralesional methotrexate in squamous cell carcinoma.*** 28th EADV Congress. Madrid. Octubre, 2019.
9. Bergón M, Pulido A, Mateos A, Balaguer I, Suárez R. ***Tolerancia a la infiltración de metotrexato intralesional neoadyuvante en carcinoma epidermoide cutáneo: cuantificación del dolor mediante una escala numérica verbal.*** Reunión del Grupo Español de Oncología y Cirugía. Logroño. Noviembre, 2019.

